Düsseldorf 1975

KFA

**KERNFORSCHUNGSANLAGE JÜLICH GmbH**

**Institut für Medizin**

# Theoretische Grundlagen zur Anwendung der Indikatordilutions-Kurven in der Radiokardiographie mit besonderer Berücksichtigung der Anwendung minimaler kardialer Transitzeiten in der klinischen Diagnostik

von

Karl Vyska

Oktober 1975

# Theoretische Grundlagen zur Anwendung der Indikatordilutions-Kurven in der Radiokardiographie mit besonderer Berücksichtigung der Anwendung minimaler kardialer Transitzeiten in der klinischen Diagnostik

von

Karl Vyska

Habilitationsschrift
Jülich, Oktober 1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

# VORWORT

Diese Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof.Dr. L.E. Feinendegen. Für seine ständige Unterstützung bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Den Herren Dipl.Phys. V. Becker, Dr. Ch. Freundlieb, Dr. A. Höck, Dr. M. Profant und Dr. H. Schicha danke ich besonders herzlich für die stets freundliche Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt den Herren, deren großzügige Unterstützung die vorliegenden Untersuchungen ermöglichte: Herrn Prof.Dr. F. Grosse-Brockhoff, Herrn Prof.Dr. U. Gleichmann, Herrn Dr. H. Heck, Herrn Prof.Dr. W. Hollmann, Herrn Prof.Dr. F. Loogen, Herrn Priv.Doz.Dr. L. Seipel und Herrn Dr. U. Sigwart.

Weiterhin danke ich Frau H. Gerlach und Herrn D. Strang für die stets bereitwillige technische Assistenz.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0109

INHALTSVERZEICHNIS


1. Einleitung ..... 1

2. Definition der elementaren Begriffe ..... 3

2.1 Laminare Strömung und Entwicklung der Turbulenz ..... 3
2.2 Indikator Applikation ..... 13
2.2.1 Flußmarkierung ..... 13
2.2.2 Querschnittsmarkierung ..... 15
2.2.3 Dauerinfusion ..... 16
2.2.4 Einmalige rasche Injektion ..... 17

2.3 Indikator-Registration ..... 19
2.3.1 Mittlere Querschnittskonzentration ..... 19
2.3.2 Mittlere Flußkonzentration ..... 21

3. Indikator-Dispersion bei stationärem laminarem Fluß im zylindrischen Rohr ..... 22

4. Flußvolumenbestimmung ..... 36

5. Bestimmung der Relation $\frac{\text{Segmentvolumen}}{\text{Flußvolumen}}$ aus der Verteilung der Indikator-Passagezeiten ..... 46

6. Einfluß der Injektionsdauer und der Größe des Registrierbereichs auf die Entwicklung der Indikator-Dilutions-Kurve .... 63

7. Einige theoretische Aspekte der Anwendung der klinischen Radiokardiographie ..... 78

8. Methodik der Messungen der minimalen Transitzeiten in vivo.. 90

9. Minimale Transitzeiten und Quotienten $\frac{\text{Segmentvolumen}}{\text{Flußvolumen}}$ bei herzgesunden und herzkranken Personen ..... 102

10. Zusammenfassung ..... 120
11. Anhang I ..... 128
12. Anhang II ..... 141
13. Anhang III ..... 147
14. Anhang IV ..... 161
15. Anhang V ..... 163
16. Anhang VI ..... 165
17. Anhang VII ..... 169
18. Anhang VIII ..... 174
19. Literatur ..... 176

# 1. EINLEITUNG

Bereits vor etwa 75 Jahren benutzte Stewart (1898) erstmals die Indikator-Verdünnungs-Methode zur Bestimmung von Zeitvolumina. 30 Jahre später wurde diese Methode von Hamilton (1928, 1932) auch zur Volumenbestimmung angewandt.

Die Indikator-Dilutions-Messung wird derart durchgeführt, daß die bekannte Menge eines Indikators mit konstanter Geschwindigkeit über ein bekanntes Zeitintervall in eine Flüssigkeit appliziert wird, die mit unbekannter Geschwindigkeit durch ein System unbekannten Volumens fließt. Stromabwärts vom Applikationsort wird dann die Indikator-Konzentration als Zeitfunktion registriert. Da die einzelnen mit dem Flüssigkeitsstrom transportierten Indikator-Partikel während ihrer Passage durch das untersuchte System nicht nur verschieden lange Wege zurücklegen, sondern auch unterschiedliche Geschwindigkeiten besitzen, treffen sie am Registrationsort nicht alle gleichzeitig ein. Bei kontinuierlicher Registrierung ihres Eintreffens ergibt sich vielmehr eine breite asymmetrische Kurve, die als Indikator-Dilutions-Kurve bezeichnet wird.

Der Verlauf einer derartigen Indikator-Dilutions-Kurve hängt von verschiedenen Parametern ab. So muß bei der Interpretation der Indikator-Dilutions-Kurven berücksichtigt werden, daß die räumliche Verteilung der Indikator-Partikel und damit auch z.B. die Verteilung der Konzentration entlang des Querschnitts nicht immer homogen sein muß.

Eine nähere Betrachtung aller üblichen Registriermethoden zeigt allerdings, daß nicht die einzelnen lokalen Konzentrationswerte, sondern deren Mittelwert registriert werden. Die Indikator-Dilutions-Kurve gibt somit nur die zeitlichen Veränderungen dieser über einen bestimmten Raum gemittelten Indikator-Konzentrationen wieder. Da die Mittelung durch die Wahl der Meßanordnung determiniert ist, kann sie je nach Meßanordnung auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Unterschiedliche Arten der Mittelung können aber bedeutende Veränderungen im Verlauf der Indikator-Dilutions-Kurve verursachen.

Sheppard (1959) hat darauf hingewiesen, daß die Mittelung der Indikator-Konzentration im Prinzip auf zweierlei Art durchgeführt werden kann, vorausgesetzt, die allgemein üblichen Registrationsmethoden werden angewandt, und am Registrierort existiert eine laminare Strömung.

Mittelt man z.B. bei Transillumination die Konzentration entlang des gesamten Querschnitts, so erhält man die sog. mittlere Querschnittskonzentration. Wendet man dagegen Methoden an, bei denen eine Probenentnahme durchgeführt wird, so erhält man die sog. mittlere Flußkonzentration.

Es war Rossi (1953), der erkannt hat, daß darüber hinaus für den Verlauf der Indikator-Dilutions-Kurve auch die räumliche Verteilung des Indikators über den Applikationsquerschnitt während der Injektion von erheblicher Bedeutung ist. Rossi hat gezeigt, daß der Indikator einmal so appliziert werden kann, daß jede den Applikations-Querschnitt kreuzende Flüssigkeitsschicht pro Querschnitts- und Zeiteinheit die gleiche Indikatormenge erhält. Man spricht dann von einer sog. Querschnittsmarkierung. Ist demgegenüber im gesamten Applikations-Querschnitt die Indikator k o n z e n t r a t i o n gleich, so handelt es sich um die sog. Flußmarkierung.

Der Verlauf der Indikator-Dilutions-Kurve wird weiterhin von der Applikationsdauer beeinflußt. So verursachen eine einmalige rasche Injektion bzw. eine Dauerinfusion prinzipiell völlig unterschiedliche Veränderungen des Kurvenverlaufs.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Form der Indikator-Dilutions-Kurve nicht nur durch systemeigene Parameter wie z.B. Zeitvolumen (bzw. Geschwindigkeit) und Systemvolumen (bzw. Weglänge), sondern auch von verschiedenen systemfremden Faktoren wie Injektionsdauer, Markierungs- und Registrationsart bestimmt wird. Es ist daher notwendig, bei der theoretischen Analyse von Indikator-Dilutions-Kurven diese Faktoren zu berücksichtigen. Um Mißverständnissen,die bei der Komplexität dieser Frage leicht entstehen könnten, vorzubeugen, sollen zunächst

einige elementare Begriffe, die im weiteren Verlauf der Analyse benötigt werden, definiert und ihre physikalische Bedeutung erläutert werden.

## 2. DEFINITION DER ELEMENTAREN BEGRIFFE

Das Blut ist eine Flüssigkeit mit erhöhter Viskosität, die etwa das Vierfahce des Wassers beträgt (4 Centipoise). Wenn eine viskose Flüssigkeit durch ein zylindrisches Rohr fließt, sind die Geschwindigkeiten in einzelnen Schichten zwischen Rohrwand und Rohrachse unterschiedlich. Je nachdem, wie intensiv eine Partikelmigration zwischen einzelnen Schichten ist, unterscheidet man zwei Arten der Strömung, die laminare und die turbulente. Weil die Mechanismen, die bei laminarer Strömung zur Entwicklung der Indikator-Dilutions-Kurve führen, sich prinzipiell von jenen unterscheiden, die bei turbulenter Strömung zur Erscheinung kommen, soll zuerst diskutiert werden, wann die laminare oder turbulente Strömung sich entwickelt und um welche Art der Strömung es sich in den einzelnen Kreislauf-Abschnitten handelt.

### 2.1 LAMINARE STROMUNG UND ENTWICKLUNG DER TURBULENZ

Wenn eine viskose Flüssigkeit mit kleiner Geschwindigkeit durch ein zylindrisches Rohr fließt, sind die Geschwindigkeiten in einzelnen Schichten zwischen Rohrwand und Rohrachse unterschiedlich. Während die unendlich dünne Flüssigkeitsschicht, die der Gefäßwand unmittelbar anliegt, durch Adhäsionskräfte daran gehindert wird, sich zu bewegen, strömen die Schichten, je mehr sie von der Wand entfernt sind, mit zunehmender Geschwindigkeit. Dabei ist das Geschwindigkeits-Maximum in der Rohrachse erreicht. Zwischen den einzelnen Schichten, die sich mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten bewegen, entstehen Reibungskräfte, die dann in ihrer Summe als Strömungswiderstand in Erscheinung

treten. Der Strömungswiderstand wird somit durch die innere Reibung und nicht etwa durch die Reibung mit der Gefäßwand verursacht. Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz besagt, daß bei der laminaren Strömung der Newton'schen Flüssigkeiten die Verteilung der Geschwindigkeiten entlang des Rohrdurchmessers ein parabolisches Profil aufweist (WESTPHAL, 1959) (Abb. 1).

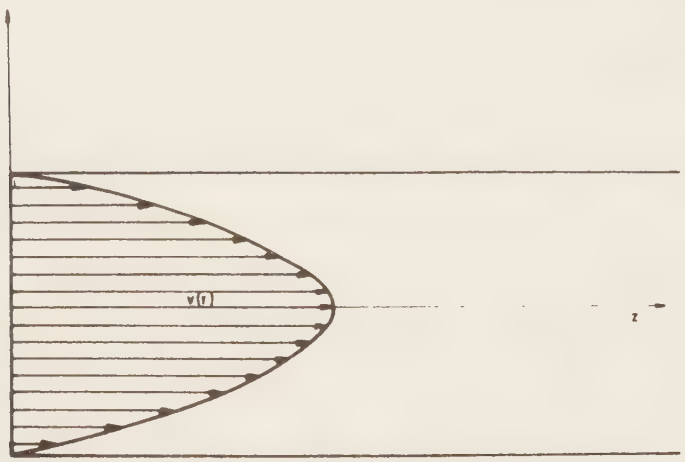



*Abb. 1. Geschwindigkeitsverteilung bei laminarer Strömung im Rohr.*

Strömungen, in denen sich nebeneinanderliegende "Schichten" oder "Laminae" parallel zur Rohrachse bewegen, werden als laminare Strömungen bezeichnet. Es kann gezeigt werden, daß die laminare Strömung, bei der die einzelnen Laminae ohne gegenseitige Mischung übereinandergleiten, in realen homogenen Flüssigkeiten nur dann existiert, wenn eine bestimmte sog. kritische Geschwindigkeit nicht überschritten wird. Wenn dies der Fall ist, bricht das gesamte Gebilde zusammen, in der Strömung kommt es zum intensiven Partikel-Austausch zwischen einzelnen Schichten, und es entsteht die sog. Turbulenz. Wie O. Reynolds (1883) erkannte, wird der Übergang von der laminaren zur turbulenten Strömung in Rohren von einem dimensionslosen Ausdruck bestimmt, der die sog. Reynold'sche Zahl definiert

$$Re = \frac{\rho \cdot \bar{v} \cdot R}{\eta}$$

Hierbei ist

$\rho$ = Flüssigkeitsdichte
$\eta$ = Viskosität
$\bar{v}$ = durchschnittliche Geschwindigkeit
R = Radius des Rohres und
Re = Reynolds'sche Zahl

Die Reynolds'sche Zahl gibt das Verhältnis der trägen zu den viskosen Kräften wieder. Die Trägheitskraft/Volumeneinheit ist dem Ausdruck

$$\frac{\rho \cdot \bar{v}^2}{R}$$

proportional.

Für die viskose Kraft/Volumeneinheit gilt:

$$\frac{\eta \cdot \bar{v}}{R^2}$$

Es ist offensichtlich, daß mit einer Vergrößerung des Flußvolumens die "Trägheitskräfte" schneller zunehmen als die viskosen Kräfte. Werden die Trägheitskräfte so groß, daß die viskosen Kräfte nicht mehr in der Lage sind, Fluktuationsstörungen in der Flüssigkeit zu verhindern, so geht die laminare Strömung in eine turbulente Strömung über. Dies ist in der Regel bei einer Reynolds-Zahl zwischen 1000 und 1100 gegeben. Man bezeichnet diese Zahl daher sehr oft als kritische Reynolds-Zahl.

Es wird im allgemeinen angenommen, daß auch das Blut sich wie eine homogene Flüssigkeit verhält, und daß somit im Blut eine Turbulenz bei einer Reynolds-Zahl um 1000 entsteht. Da Blut aber im Prinzip ein heterogenes System darstellt, in dem die einzelnen Komponenten unterschiedliche Viskosität besitzen, ist diese Voraussetzung nicht a priori berechtigt.

Erste experimentelle Messungen über das Auftreten von Turbulenz führte Müller (1924) mit Ochsenblut durch. Dabei wurde der hydrodynamische Widerstand $\frac{\Delta p}{F}$[1)] zur Bestimmung der kritischen Reynolds'schen Zahl angewandt. Müller zeigte, daß Veränderungen des hydrodynamischen Widerstands darauf hindeuten, daß ein Übergang der laminaren zur turbulenten Strömung auch im Blut bei der Reynolds'schen Zahl zwischen 700 und 1000 zu erwarten ist. Allerdings kann in zweiphasigen Systemen wie im Blut aufgrund des hydrodynamischen Widerstands allein der Übergang zur kompletten Turbulenz nicht festgestellt werden (Coulter und Pappenheimer, 1949). In Experimenten, in denen der hydrodynamische Widerstand $\frac{\Delta p}{F}$ und der elektrische Widerstand gemessen wurden, konnte beobachtet werden, daß sowohl der in Flußrichtung gemessene elektrische Widerstand als auch die sich aus dem Poiseuille'schen Gesetz errechnende absolute Viskosität im Bereich der niedrigen Flußraten die Tendenz zeigen, bei steigendem Fluß immer kleiner zu werden, wobei die Art der Veränderung in beiden Fällen sehr ähnlich ist (Velick und Gorin, 1940).

Coulter und Pappenheimer haben gezeigt, daß dieser Effekt als Resultat einer Zellorientierung entlang der Gefäßlängsachse in Stromrichtung zu interpretieren ist. Bei der Flußrate F = 0 sind die Zellen stochastisch verteilt, und der elektrische Widerstand ist sehr groß. Je weiter sich die Strömung entwickelt, umso mehr ordnen sich die Zellen in einer derartigen Weise an, daß sie den kleinstmöglichen hydrodynamischen Widerstand bieten. Damit erreichen aber auch die absolute Viskosität und der elektrische Widerstand ein Minimum. Dieser Orientierungsprozess der Zellen verläuft so lange, bis ein bestimmter konstanter Wert erreicht wird.

[1)] $\Delta p$ = Druckdifferenz $[N/m^2]$
F = Stromstärke $[cm^3/sec]$

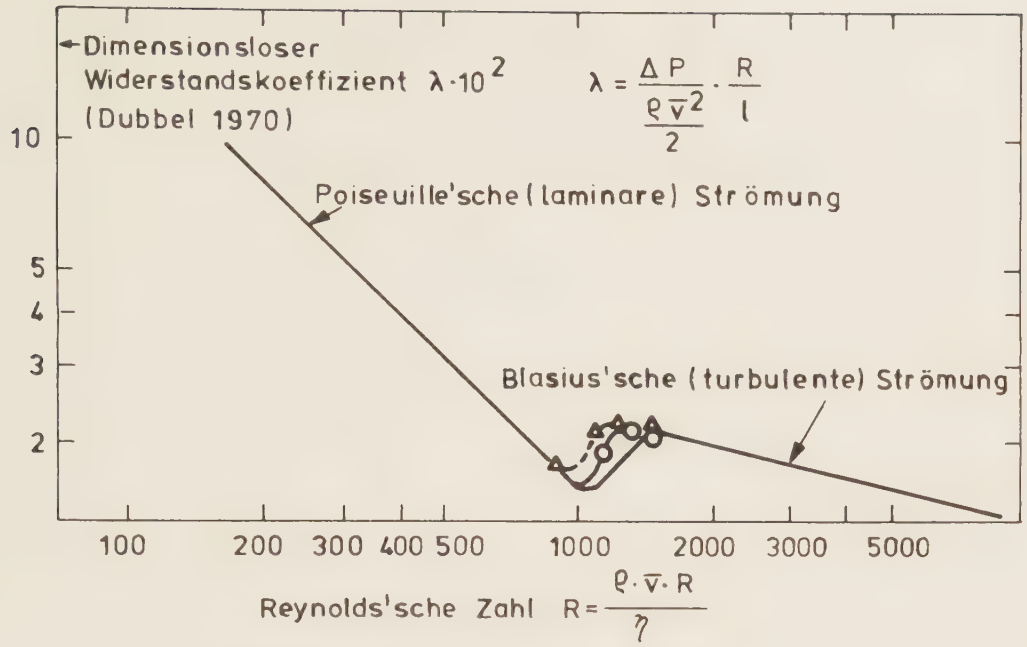



Abb. 2. Turbulenzentwicklung im fliessenden Blut (Hämatokrit 29 %, $t = 29 \pm 1^{o}C$) (Coulter und Pappenheimer, 1949)

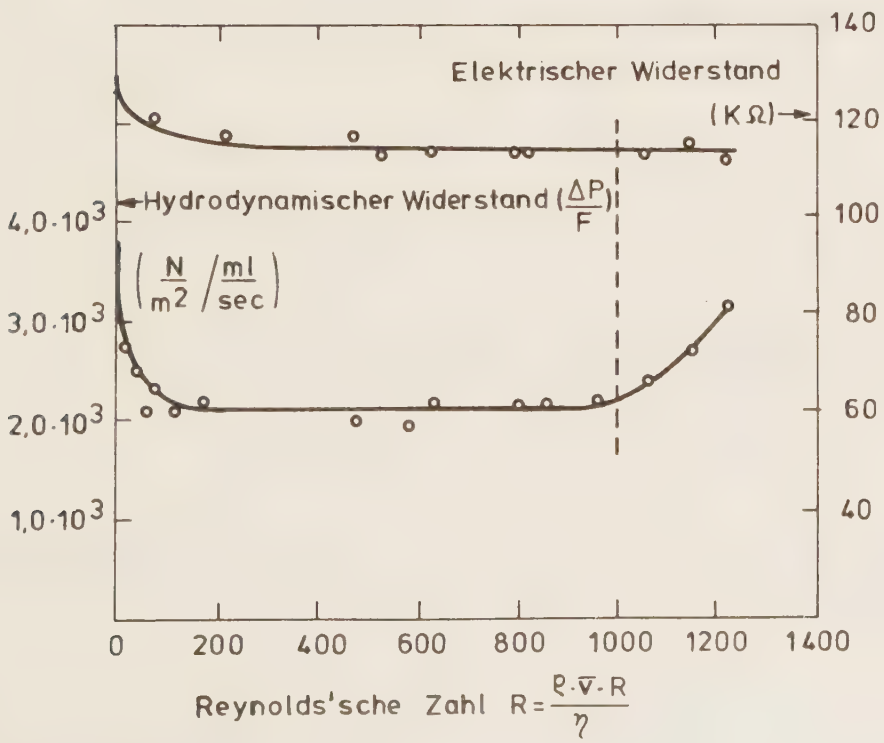



Abb. 3. Hydrodynamischer und elektrischer Widerstand des fliessenden Blutes (Hämatokrit 44 %) (Coulter und Pappenheimer, 1949)

Die Widerstandsmessungen zeigen weiterhin, daß bei Werten für den hydrodynamischen Widerstand $\frac{\Delta p}{F}$, die eigentlich das Auftreten der Turbulenz erwarten lassen, sich der elektrische Widerstand nicht ändert. Vielmehr bleibt er völlig überraschend bis zu der in den beschrieben Experimenten getesteten Reynolds-Zahl von 2500 konstant (Abb. 2, 3).

Dieser auch bei großen Reynolds-Zahlen konstante Wert des elektrischen Widerstandes des Blutes, der die räumliche Orientierung der einzelnen Zeiten demonstriert, weist darauf hin, daß die Blutzellen auch beim Fluß, in dem entsprechend dem hydrodynamischen Widerstand eine Turbulenz erwartet werden muß, geordnet bleiben. COULTER und PAPPENHEIMER erklären dieses Verhalten mit der Annahme, daß die bei hohen Reynolds-Zahlen auftretenden Turbulenzen auf die peripheren zellfreien Plasmaschichten beschränkt bleiben.(Abb. 4).

In Messungen an Blutgefäßen wurde tatsächlich gezeigt, daß die bei eingetretener Turbulenz betroffenen wandnahen Grenz-

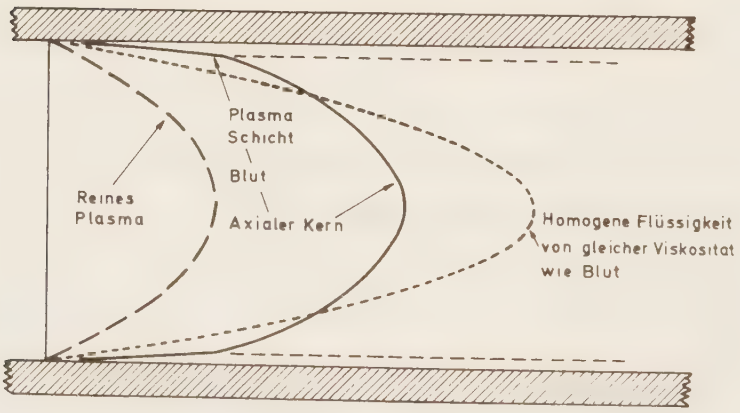



Abb. 4. Geschwindigkeitsverteilung bei laminarer Strömung in einem Rohr.

1.) des Plasmas
2.) des Blutes
3.) einer homogenen Flüssigkeit gleicher Viskosität wie Blut

(Coulter und Pappenheimer, 1949)

schichten weniger als 15 % des Gefäßquerschnittes ausmachen. Berücksichtigt man weiterhin, daß unter physiologischen Bedingungen eine Reynolds-Zahl von 2500, bei der möglicherweise die Turbulenz auf die achsialen Schichten übergreift, nirgendwo überschritten wird, (STEHBENS, 1960), dann ist offensichtlich, daß eine für längere Zeit aufrechterhaltene Turbulenz über den gesamten Gefäßquerschnitt in keinem Abschnitt des Kreislaufs zu erwarten ist.

Dies bestätigen zahlreiche physiologische Beobachtungen, aus denen hervorgeht, daß einzelne Blutpartikel sich entlang bestimmter Stromlinien bewegen, die über sehr lange Entfernungen selbst im vaskulären Labyrinth ihre Integrität beibehalten. So kann man z.B. das wenig ausgenutzte und deshalb noch hellrote Blut der Nierenvenen als distinkten Strom im sonst dunklen Blut der Vena cava bis in den rechten Vorhof hinein verfolgen (GAUER, 1972). BUCHER und EMMENEGGER (1951) und LOCHNER (1953) konnten zeigen, daß sich bei der Injektion von kalter Ringerlösung in eine Vene Temperaturfäden durch das ganze Herz hindurch bis in die Pulmonalarterien verfolgen lassen. Ähnliche Verhältnisse gelten auch in dem linken Ventrikel (IRISAWA, WILSON und RUSHNER, 1960).

Die gleiche Schlußfolgerung gestatten auch die angiokardiographischen Experimente, in denen eine im Herzkammereingang markierte dünne Blutschicht als distinkter Strom durch die gesamte Herzkammer verfolgt werden kann. Eine typische Folge der in diesen Experimenten erhaltenen Bilder ist in Abb. 5 dargestellt.

Allerdings sind die angiographischen Studien nicht die einzigen, die zeigen, daß eine Mischung im Herzen nicht existiert und somit die Strömung im Herzen als laminar angesehen werden muß. Auch radiokardiographische Betrachtungen, die zeigen, daß ein in die rechte Kubitalvene injizierter Indikator zum größten Teil in der oberen Lungenhälfte zu registrieren ist, bestätigen dies. Die gleiche Schlußfolgerung gestattet auch eine Beobachtung von MASERI (1968), der berichtet, daß der Verdünnungsschenkel einer Dilutionskurve steiler abfällt, wenn der Indikator statt wandnah injiziert zu werden, in den zentralen Blutstrom des Herzens eingebracht wird.

Schließlich seien noch Experimente von RALSTON und TAYLOR (1945) angeführt, die die Strömung des Blutes durch Glasröhrchen beobachtet haben, welche in die Aorta von Hunden eingebracht worden waren. Dabei konnten sie beob-

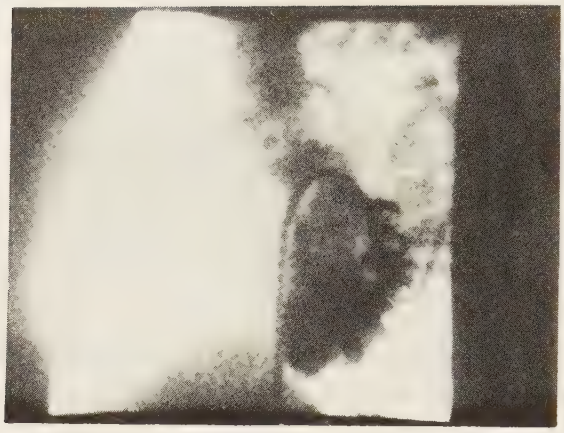


Abb. 5a

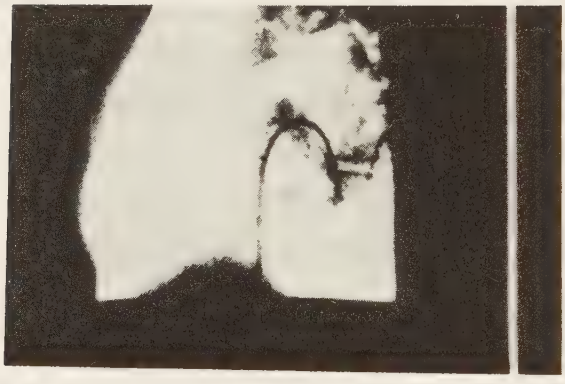


Abb. 5b

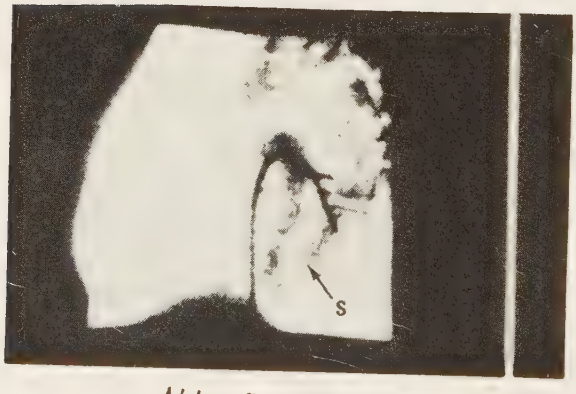



Abb. 5c

Abb. 5. Aufnahme der linken Herzkammer in linker vorderer Schrägstellung nach Kontrastmittelinjektion mittels Katheter

Abb. 5a). Darstellung des Hohlraums der linken Kammer bei vollständiger Markierung.

Abb. 5b) und 5c). Demonstration der Bewegung des Kontrastmittels nach langsamer Applikation unter niedrigem Druck. Abb. 5b) zeigt den Injektionsanfang, Abb. 5c) demonstriert die gesamte markierte Stromlinie (S).

achten, daß nach Tusche-Injektion in den linken Ventrikel eindeutige Stromlinien der Tusche in den Röhrchen zu sehen sind. Dies bedeutet, daß selbst in der Aorta, in der wegen der dort herrschenden sehr hohen Strömungsgeschwindigkeiten die optimalsten Bedingungen für die Entwicklung einer Turbulenz existieren, zumindest im zentralen Abschnitt des fließendes Blutes eine laminare Strömung existiert.

Aufgrund der angeführten Experimente darf bei der theoretischen Analyse der Indikator-Dilutions-Kurven davon ausgegangen werden, daß in allen Abschnitten des Kreislaufs eine laminare Strömung existiert. Diese Feststellung ermöglicht zugleich die eindeutige Definition weiterer Begriffe, die bei der nachfolgenden Analyse benötigt werden.

Betrachten wir ein Blutgefäß und wählen in ihm eine Querschnittsfläche S (Abb. 6).

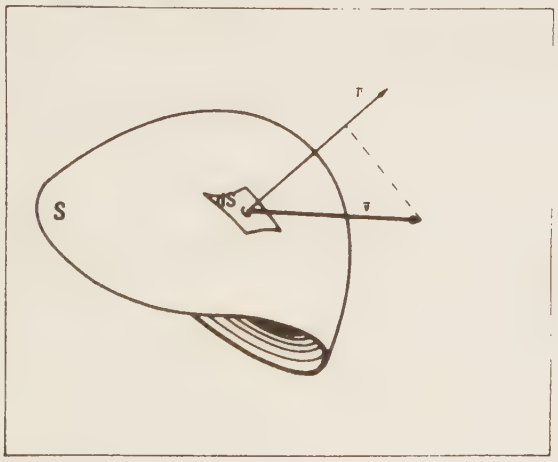



*Abb. 6*

Pro Zeiteinheit fließt durch das Flächenelement $\overline{dS}$ des Querschnitts S $[cm^2]$ die Flüssigkeitsmenge

$$dF = \bar{v} \cdot \overline{dS} \qquad (1)$$

wo $\bar{v}(r,\theta,z,t)$ [cm/s] der Geschwindigkeitsvektor der Flüssigkeit im gegebenen Raumpunkt $(r,\theta,z)$ zur Zeit t ist. Das Flächenelement $\overline{dS}$ ist auch ein Vektor, dessen Betrag der Fläche des Flächenelements dS gleich ist, und dessen Richtung mit der Richtung der Normale $v$ auf der Fläche S identisch ist. Die gesamte Flüssigkeitsmenge, die pro Zeiteinheit durch den Querschnitt S fließt, ist

$$F(t) = \int_S \bar{v} \cdot \overline{dS} \qquad (2)$$

und wird als Stromstärke (in der Medizin auch als Flußvolumen) F(t) [ml/s] bezeichnet. Bezeichnen wir weiterhin die Konzentration des Indikators im gegebenen Punkt $(r,\theta,z)$ und zur gegebenen Zeit t als $c(r,\theta,z,t)$, dann ist die Menge des Indikators, die pro Zeiteinheit eine elementare Fläche $\overline{dS}$ des Querschnitts S passiert, gleich

$$c(r,\theta,z,t) \cdot \bar{v} \cdot \overline{dS}.$$

Der Vektor

$$\bar{i}\ (r,\theta,z,t) = c(r,\theta,z,t) \cdot \bar{v}(r,\theta,z,t) \qquad (3)$$

wird als Indikatorflußdichte-Vektor bezeichnet. Seine Richtung stimmt mit der Bewegungsrichtung der Flüssigkeit überein, sein Betrag gibt die Indikatormenge an, die pro Zeiteinheit durch eine zum Geschwindigkeitsvektor senkrechte Flächeneinheit fließt.

Für die Indikatormenge I(t), die die gesamte Querschnittsfläche pro Zeiteinheit passiert, gilt dann

$$I(t) = \int_S \bar{i} \cdot \overline{dS} \qquad (4)$$

und für die Gesamtmenge des Indikators q(t), die die Querschnittsfläche im Zeitintervall von $t_o$ bis $t_o + T$ passiert, gilt dann

$$q(t) = \int_{t_o}^{t_o+T} \int_S \bar{i} \cdot \overline{dS}\, dt = \int_{t_o}^{t_o+T} I(t) \cdot dt$$

$$= \int_{t_o}^{t_o+T} \int_S c \cdot \bar{v} \cdot \overline{dS} \cdot dt \qquad (5)$$

Bei den folgenden Analysen wird angenommen, daß die Blutströmung als rotationssymmetrisch angesehen werden kann. Deshalb wird die Koordinate $\theta$ desweiteren nicht mehr aufgeführt.

Die bisher definierten Begriffe stellen die elementaren Begriffe dar, die in der Folge zur Erläuterung von Fragen der Indikatorapplikation, -registrierung bzw. -dispersion benötigt werden.

## 2.2 INDIKATORAPPLIKATION

Wie schon erwähnt, ist für den Verlauf der Indikator-Dilutions-Kurve die räumliche Verteilung des Indikators während der Injektion über den Applikationsquerschnitt von erheblicher Bedeutung. Wie Rossi (1953) erkannt hat, müssen, sofern im betrachteten System eine laminare Strömung, bei der die einzelnen Flüssigkeitsschichten übereinander gleiten, ohne sich gegenseitig zu mischen, besteht, bei der Analyse der Indikator-Dilutions-Kurven folgende zwei Fälle unterschieden werden:

1.) die Flußmarkierung,
2.) die Querschnittsmarkierung.

Desweiteren sollen diese zwei Indikatorapplikationsarten definiert werden.

### 2.2.1 FLUSSMARKIERUNG

Wird eine Flüssigkeit bei laminarer Strömung derart markiert, daß im Applikationsquerschnitt die einzelnen Flüssigkeitsschichten pro Flächenelement und pro Zeiteinheit eine Indikatormenge $\frac{dq(r,t)}{dS.dt}$ erhalten, die dem in der jeweiligen Schicht herrschenden Flußvolumen proportional ist, so spricht

man von einer sog. Flußmarkierung. Bei der Flußmarkierung ist die Indikatorflußdichte $\bar{I}(r,z,t)$ der Geschwindigkeit $\bar{v}(r,z,t)$ proportinal. Es gilt also:

$$\bar{I}(r,z,t) = \text{Konst}(t) \cdot \bar{v}(r,z,t) \qquad (6)$$

Konst(t) ist die Proportionalitäts-Konstante, die in einem allgemeinen Fall eine Funktion der Zeit ist. Die pro Zeiteinheit in einem Element des Applikationsquerschnitts applizierte Indikatormenge

$$\frac{dq(r,z,t)}{dt} = \text{Konst}(t) \cdot \bar{v}(r,z,t).\overline{dS}$$

wird in jeder der betrachteten Flüssigkeitsschichten in dem elementaren Volumen dV verteilt, welches das Element des Applikationsquerschnitts dS in der Zeiteinheit passiert hat, d.h.,

$$\frac{dV}{dt} = \bar{v}(r,z,t) \cdot \overline{dS}.$$

Jedes dieser markierten Volumina weist deshalb eine Indikator-Konzentration auf, die durch folgende Beziehung gegeben ist:

$$c(r,z,t) = \frac{dq}{dV} = c(t) \qquad (7)$$

d.h., die Konzentration im Applikationsquerschnitt S ist nicht von räumlichen Variablen, sondern nur von der Zeit abhängig.

Setzt man voraus, daß der Indikator mit konstanter Geschwindigkeit appliziert wird, dann wird die Flußmarkierung auch dadurch charakterisiert, daß die Indikatorkonzentration in allen markierten Volumina gleich ist.

Wenn es sich um eine laminare Strömung in Rohren handelt, bildet das markierte Volumen bei der Flußmarkierung einen Rotations-Paraboloiden, in dem die Länge der markierten Volumina l(r) in den einzelnen Flüssigkeitsschichten der Geschwindigkeit v(r) und der Applikationsdauer ($\tau$) proportinal ist (Abb. 7).

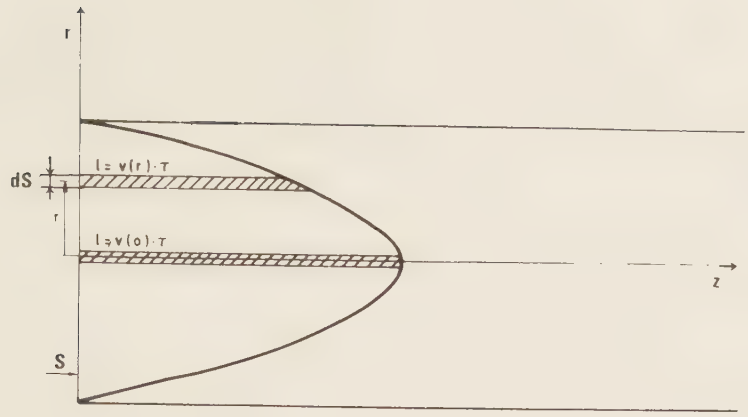



*Abb. 7. Erläuterung siehe Text*

Wie in Anhang I gezeigt wird, kann die Flußmarkierung dann experimentell realisiert werden, wenn im Applikationsort entweder eine im Verlauf des Experiments anhaltende gut entwickelte Turbulenz erreicht werden kann, oder, wenn der Indikator in einem Gefäßquerchnitt appliziert wird, wo die Turbulenz schon existiert.

## 2.2.2 QUERSCHNITTSMARKIERUNG

Wenn der Indikator in den Blutstrom so eingebracht wird, daß jede Flüssigkeitsschicht pro Querschnitts- und Zeiteinheit die gleiche Indikatormenge erhält, handelt es sich um eine sog. Querschnittsmarkierung. Bei der Querschnittsmarkierung ist somit die Indikatorflußdichte $I(r,z,t)$ in allen Punkten des Applikationsquerschnitts die gleiche, und es gilt:

$$I(r,z,t) = i(t).$$

Das markierte Volumen bildet auch bei der Querschnittsmarkierung ein Paraboloid , in dem die Länge der markierten Volumina in den einzelnen Flüssigkeitsschichten der Geschwindigkeit $v(r)$ und Applikationsdauer $\tau$ proportional ist (Abb. 7).

Da gleichzeitig die Forderung nach gleicher Indikatorflußdichte i(t) im gesamten Applikationsquerschnitt S erfüllt sein soll, muß für die Konzentration gelten:

$$c(r,z,t) = \frac{\bar{i}\ (t)}{\bar{v}(r,z,t)} \qquad (8)$$

Bei der Querschnittsmarkierung ist somit die Indikator-Konzentration in den einzelnen Schichten der Geschwindigkeit indirekt proportional.

In Anhang I wird gezeigt, daß die Querschnittsmarkierung im Experiment dann realisiert wird, wenn am Applikationsort eine gut entwickelte Turbulenz erreicht werden kann, die aber nach - verglichen mit der Experimentdauer - kurzer Zeit in eine laminare Strömung übergeht.

Nachdem die Fluß- und Querschnittsmarkierungen definiert worden sind, soll desweiteren analysiert werden, welche Konsequenzen die Tatsache, daß die Indikatormenge nicht augenblicklich, sondern über die Zeit von t bis t + T appliziert wird, nach sich zieht.

In der Regel sind bei der Indikatorapplikation folgende zwei Arten angewandt:

1.) die Dauerinfusion (konstante Injektion) und
2.) die einmalige rasche Injektion.

## 2.2.3 DAUERINFUSION - KONSTANTE INJEKTION - (STEP INPUT)

Die allgemein übliche Praxis, einen Indikator in Form einer Dauerinfusion zu applizieren, besteht darin, daß der Indikator mit konstanter Geschwindigkeit, I, und unter hohem Druck in ein Blutgefäß injiziert wird.

Die zeitliche Verteilung der applizierten Indikatormenge kann durch eine sog. Stufenfunktion beschrieben werden. Diese Funktion ist in Abb. 8 dargestellt:

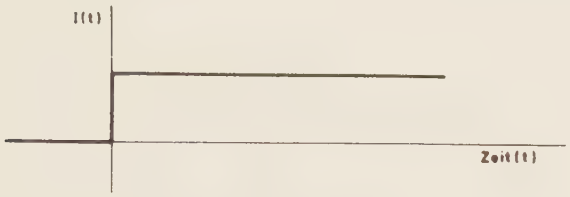



*Abb. 8. Schematische Darstellung eines Step-Inputs.*

Der hohe Druck, mit dem der Indikator in der Regel appliziert wird, verursacht für den Zeitraum der Dauerinfusion im Bereich des Applikationsquerschnittes eine lokale Turbulenz. Wie schon erwähnt, führt eine anhaltende Turbulenz am Applikationsort aber zu einer Flußmarkierung. Damit kann bei der sich anschließenden theoretischen Behandlung die Dauerinfusion als Flußmarkierung betrachtet werden.

## 2.2.4 EINMALIGE RASCHE INJEKTION -(PULS-INPUT)

Bei einmaliger rascher Injektion wird der Indikator in einem begrenzten Zeitintervall, $\tau$ , appliziert. Charakteristischer Parameter hierbei ist nicht wie bei der Dauerinfusion die Applikationsgeschwindigkeit I(t), sondern die applizierte Menge q. Mathematisch läßt sich die zeitliche Verteilung der applizierten Indikatormenge durch eine sog. Sprung-Funktion beschreiben, wie sie in Abb. 9 dargestellt wird.

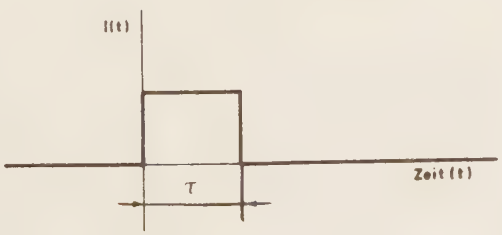



*Abb. 9. Schematische Darstellung eines Puls-Inputs.*

Dabei gilt:

$$\int_0^T i(t) \cdot dt = q \qquad (9)$$

Bei einmaliger rascher Injektion bemüht man sich, durch eine schnelle Injektion unter hohem Druck eine lokale Turbulenz in einem kurzen Abschnitt des Blutgefäßes zu erzeugen. Im Gegensatz zur Dauerinfusion kann bei Durchführung der raschen einmaligen Injektion die Turbulenz nicht als Dauerzustand betrachtet werden, sondern es muß angenommen werden, daß nach Beendigung der Injektion die turbulente Strömung im Applikationssegment wieder in die hier früher herrschende laminare Strömung übergeht. Berücksichtigt man, daß eine vorübergehende Turbulenz am Applikationsort Bedingung für die Realisation einer Querschnittsmarkierung ist, so kann davon ausgegangen werden, daß die einmalige rasche Injektion des Indikators in eine laminar strömende Flüssigkeit zu einer Querschnittsmarkierung führt.

Ein Vergleich zwischen Pulsinjektion und Dauerinfusion zeigt also, daß - hämodynamisch gesehen - zwischen beiden Fällen ein bedeutender Unterschied existiert. Während die Pulsinjektion zu einer Querschnittsmarkierung führt, erhält man bei der Dauerinfusion eine Flußmarkierung. Daher ist die in der Literatur häufig gemachte Annahme, daß eine bei der Dauerinfusion erhaltene Indikator-Dilutions-Kurve als Integral jener Kurve betrachtet werden kann, die bei einmaliger rascher Injektion erhalten wird, nicht ohne weiteres berechtigt. Diese Annahme ist nur dann berechtigt, wenn der Indikator bei einmaliger rascher Injektion in ein Gefäßteil appliziert wird, in dem die Turbulenz unabhängig von der Injektionsdauer als Dauerzustand existiert.

## 2.3 INDIKATOR-REGISTRATION

Bei Betrachtung der Indikatorverteilung im Systemausgang muß berücksichtigt werden, daß auch hier kein über den ganzen Querschnitt homogen verteiltes Muster zu erwarten ist, und daß bei allen üblichen Registriermethoden nicht die einzelnen lokalen Konzentrationswerte, sondern deren Mittelwerte registriert werden. SHEPPARD (1957, 1959) hat darauf hingewiesen, daß im Prinzip zwei Arten existieren, wie die Mittelung der Indikatorkonzentration durchgeführt werden kann, vorausgesetzt es werden die allgemein üblichen Registrations-Methoden angewandt. Dabei kann je nach Wahl der Meßanordnung entweder die sog. mittlere Querschnittskonzentration oder die sog. mittlere Flußkonzentration ermittelt werden.

### 2.3.1 MITTLERE QUERSCHNITTSKONZENTRATION $\bar{c}_Q(t)$

Die am Registrierort ermittelte Indikatorkonzentration wird als mittlere Querschnittskonzentration bezeichnet, wenn die Indikatorkonzentration durch externe Messung über dem Gefäß ermittelt worden ist.

Als Indikatoren können hierbei Farbstoffe, radioaktive Isotope oder Salze als Registriermethoden die Transillumination, die Zählung der pro Zeiteinheit ausgestrahlten Quanten oder die Leitfähigkeitsmessung verwendet werden.

Bei dieser Art der Registrierung ist der Betrag, mit dem sich eine markierte Flüssigkeitsschicht an dem registrierten Wert beteiligt, der in ihr enthaltenen Indikatormenge proportional. Falls die Gesamtmenge der sich im Beobachtungsfeld befindlichen Flüssigkeit zu jedem Zeitpunkt konstant bleibt, kann die registrierte Indikatormenge als Ausdruck der durchschnittlichen Konzentration interpretiert werden. Im Idealfall des unendlich dünnen Beobachtungsfeldes handelt es sich um eine Mittelung, die über den Querschnitt des Systems durchgeführt wird.

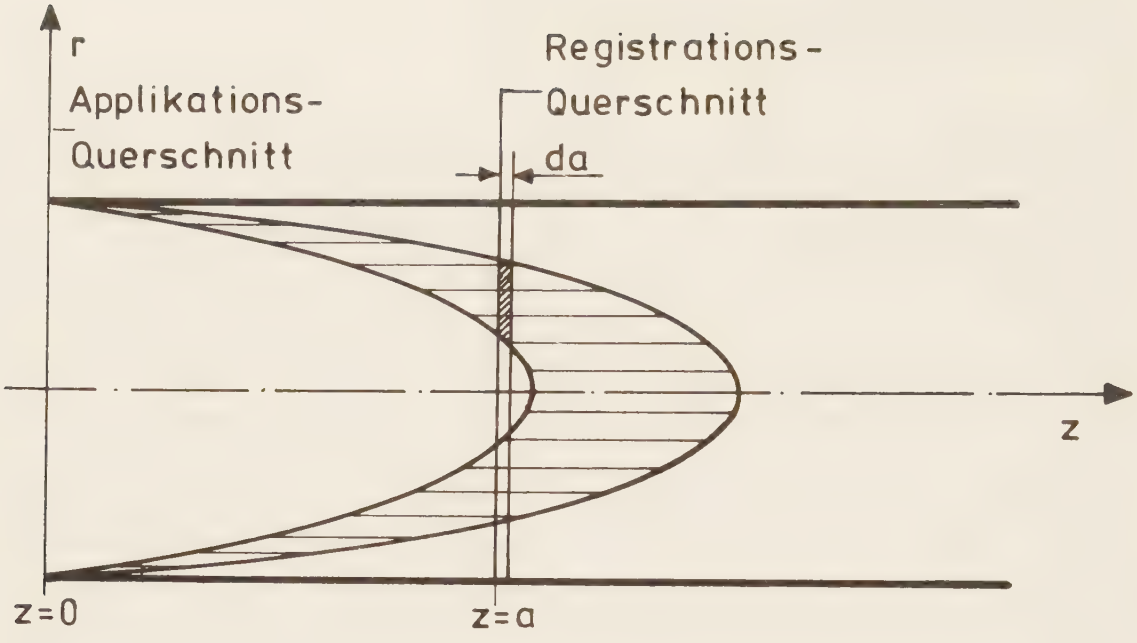



Abb. 10. Schematische Darstellung der Registrierung der mittleren Querschnittskonzentration

Formal kann die so gemittelte Konzentration durch folgenden Ausdruck beschrieben werden:

$$\bar{c}_Q(t) = \frac{\int_S c(r,z,t) \cdot dS}{\int_S dS} \qquad (10)$$

Das Prinzip der hier erwähnten Registriermethoden ist in Abb. 10 schematisch dargestellt.

## 2.3.2 DIE MITTLERE FLUSSKONZENTRATION $\bar{c}_F(t)$

Eine ganz andere Situation entsteht, wenn anstatt der externen Beobachtung Registriermethoden angewandt werden, bei denen das markierte Blut beispielsweise durch einen Katheter aus einem Kreislaufsegment, in dem eine homogene Mischung existiert, in einer Reihe von Behältern kontinuierlich gesammelt wird. Bei diesen Methoden wird nicht die Konzentration $c(r,z,t)$, sondern die durch den Registrierquerschnitt pro Zeiteinheit fließende Indikatormenge gemittelt. Diese Art der Mittlung, die als mittlere Flußkonzentration bezeichnet wird, kann, wie folgt, beschrieben werden:

$$\bar{c}_F(t) = \int_S \frac{c \cdot \bar{v} \cdot d\bar{S}}{\int_S \bar{v} \cdot d\bar{S}} = \int_S \frac{\bar{i} \cdot d\bar{S}}{F(t)} \qquad (11)$$

Bei der Bestimmung der mittleren Flußkonzentration werden somit die Indikatormengen registriert, die pro Zeiteinheit durch den Registrationsquerschnitt fließen.

Ein Vergleich der Beziehungen (10) und (11) zeigt, daß im allgemeinen

$$\bar{c}_Q(t) \neq \bar{c}_F(t) \qquad (12)$$

ist.

Gelingt es allerdings, am Registrierort eine komplette Mischung zu erreichen, dann gilt:

$$c(r,z,t) = c(t), \qquad (13)$$

d.h., existiert am Registrierort eine komplette Mischung, dann sind mittlere Querschnittskonzentration und mittlere Flußkonzentration identisch.

Die bisherigen Erläuterungen zeigen, dass unterschiedliche experimentelle Bedingungen zu unterschiedlichen Markierungs- und Registrierarten führen.

Nachdem die Begriffe Querschnittsmarkierung, Flußmarkierung und mittlere Querschnitts- und mittlere Flußkonzentration definiert worden sind, soll in den folgenden Abschnitten die Indikator-Dilutions-Kurve für alle möglichen Kombinationen von Applikations- und Registrationsarten berechnet werden.

Diese Berechnungen werden für ein Rohr, in dem eine laminare Strömung existiert, durchgeführt. Dabei wird den Lösungen von Gonzalez-Fernandez (1962) und Rossi (1953) gefolgt.

## 3. INDIKATOR-DISPERSION BEI STATIONÄREM LAMINAREM FLUSS IM ZYLINDRISCHEN ROHR

Injiziert man den Indikator in eine laminar strömende, homogene Flüssigkeit, so ist es im Prinzip möglich, die Zeitveränderungen der Indikatorkonzentration an jedem beliebigen Ort stromabwärts vom Applikationsort zu berechnen, vorausgesetzt, die initiale radiale Verteilung des Indikators ist bekannt.

Wie schon gesagt, können bei den üblichen Indikatorapplikationen im Prinzip zwei unterschiedliche initiale Indikator-Verteilungen erzielt werden. Eine von ihnen wurde als Flußmarkierung und die andere als Querschnittsmarkierung bezeichnet. Als erstes soll die initiale Indikatorverteilung für den Fall der Querschnittsmarkierung berechnet werden, vorausgesetzt, daß es sich im betrachteten Rohr um eine laminare Strömung handelt.

Wie bekannt, ist eine laminare Strömung in Rohren durch die Existenz einer unendlichen Zahl von konzentrischen Zylindern charakterisiert, in denen sich die Flüssigkeit mit unterschiedlichen Flußgeschwindigkeiten fortbewegt.

Vorausgesetzt, daß die Indikatorkonzentration K [$mg/cm^3$], die Applikationsgeschwindigkeit L [$cm^3/sec$] und die Injektionsdauer $\tau$ [sec] betragen, so gilt für die Gesamtmenge q des in den Kreislauf applizierten Indikators

$$q = K \cdot L \cdot \tau \tag{14}$$

Da bei der Querschnittsmarkierung der Indikator über die gesamte Querschnittsfläche S des betrachteten Rohres so appliziert wird, daß jeder einzelne Differentialzylinder solch eine Indikatormenge dq(r) erhält, die seinem Querschnitt ds(r) proportional ist, muß folgende Beziehung erfüllt werden:

$$\frac{dq}{q} = \frac{ds(r)}{S} \quad . \tag{15}$$

Es ist offensichtlich, daß für ds(r) und für S folgende Beziehungen gültig sind:

$$ds(r) = 2\pi \cdot r \cdot dr$$

$$S = \pi \cdot R^2 .$$

Daraus folgt, daß jede differentiale Flußschicht eine Indikatormenge dq(r) erhält, für die gilt:

$$dq(r) = \frac{2 \cdot q \cdot r \cdot dr}{R^2} \tag{16}$$

Wird der Indikator mit konstanter Geschwindigkeit appliziert, dann verteilt er sich in jeder der betrachteten Flüssigkeitsschichten in solch einem Volumen, das in der Applikationszeit $\tau$ den Applikationsquerschnitt passiert hat. Die Länge des den Indikator beinhaltenden

Abschnitts in jeder Flüssigkeitsschicht ist somit (Abb. 7):

$$l(r) = v(r)\cdot\tau, \tag{17}$$

wobei v(r) die Geschwindigkeit der Indikatorpartikel in der entsprechenden Schicht bedeutet. Das heißt, in jeder Flüssigkeitsschicht wird ein elementares Volumen dV markiert, für das

$$dV = 2\cdot\pi\cdot r dr \cdot v(r) \cdot\tau \tag{18}$$

gilt.

Unter Berücksichtigung von (16) und (18) gilt für die Indikatorkonzentration:

$$c_Q(r) = \frac{dq(r)}{dV(r)} = \frac{\frac{2q\cdot r\cdot dr}{R^2}}{2\cdot\pi\cdot r\cdot dr\cdot v(r)\cdot\tau} = \frac{q}{\pi\cdot R^2\cdot v(r)\cdot\tau} \tag{19}$$

Dies bedeutet, daß bei der Querschnittsmarkierung die Indikatorkonzentration in einzelnen Flüssigkeitsschichten der Geschwindigkeit indirekt proportional ist. Demgegenüber ist die Indikator-Flußdichte, die als

$$i(r,t) = c(r,t) \cdot v(r)$$

definiert ist und für die

$$i_Q(t) = \begin{cases} \frac{q}{R^2\cdot\pi\cdot\tau} & \text{für} \quad 0 \leqq t \leqq \tau \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \tag{20}$$

gilt, hierbei in allen Flüssigkeitsschichten die gleiche.

In ähnlicher Weise kann die initiale radiale Verteilung des Indikators für den Fall der Flußmarkierung berechnet werden. Dabei kann davon ausgegangen werden, daß jede Flüssigkeitsschicht eine Indikatormenge erhält, die dem Flußvolumen in dieser Schicht proportional ist, d.h., bei gleichen Querschnitten enthalten die einzelnen Schichten eine Indikatormenge, die ihrer Flußgeschwindigkeit proportional ist. Deshalb muß bei der Flußmarkierung die initiale Indikator-Verteilung der folgenden Beziehung genügen:

$$\frac{dq}{q} = \frac{dF}{F} \tag{21}$$

In dieser Gleichung bezeichnen dq die elementare Indikatormenge, die im Differentialzylinder appliziert wird, dF das elementare Flußvolumen, q die Gesamtmenge des applizierten Indikators und F das Gesamt-Flußvolumen.

Da sich das elementare Flußvolumen dF für jeden differentialen konzentrischen Zylinder nach

$$dF = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot dr \cdot v(r) \tag{22}$$

errechnet, ergibt sich entsprechend(21):

$$dq = \frac{2\ q \cdot \pi r \cdot dr \cdot v(r)}{F} \quad . \tag{23}$$

Für die in bestimmter Schicht herrschende Indikator-Konzentration, die als

$$c(r) = \frac{dq}{dV} \tag{24}$$

definiert ist, gilt unter der Berücksichtigung, daß

$$dV = 2 \cdot \pi r \cdot dr \cdot v(r) \cdot \tau \tag{25}$$

ist, folgende Beziehung

$$c_F(r) = \frac{2q \cdot \pi r \cdot dr \cdot v(r)}{F \cdot 2 \cdot \pi r \cdot dr \cdot v(r) \cdot \tau} = \frac{q}{F \cdot \tau} \qquad (26)$$

Die Konzentration des Indikators ist also von r unabhängig und somit in allen Flüssigkeitsschichten die gleiche. Nachdem die initiale radiale Verteilung des Indikators im Applikationsquerschnitt sowohl für den Fall der Querschnitts- als auch für den Fall der Flußmarkierung bestimmt wurde, ist es möglich, die Zeitveränderungen der Indikatorkonzentration an jedem beliebigen Ort, der stromabwärts vom Applikationsort liegt, zu berechnen.

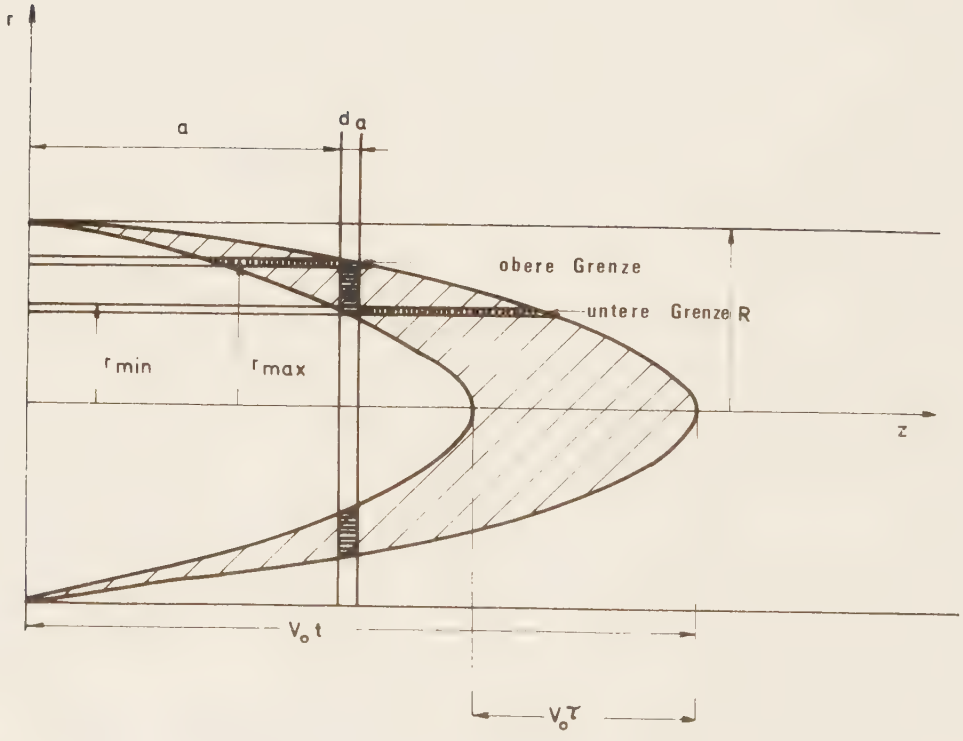



Abb. 11. Schema zur Berechnung der mittleren Querschnitts- bzw. der mittleren Flusskonzentration.

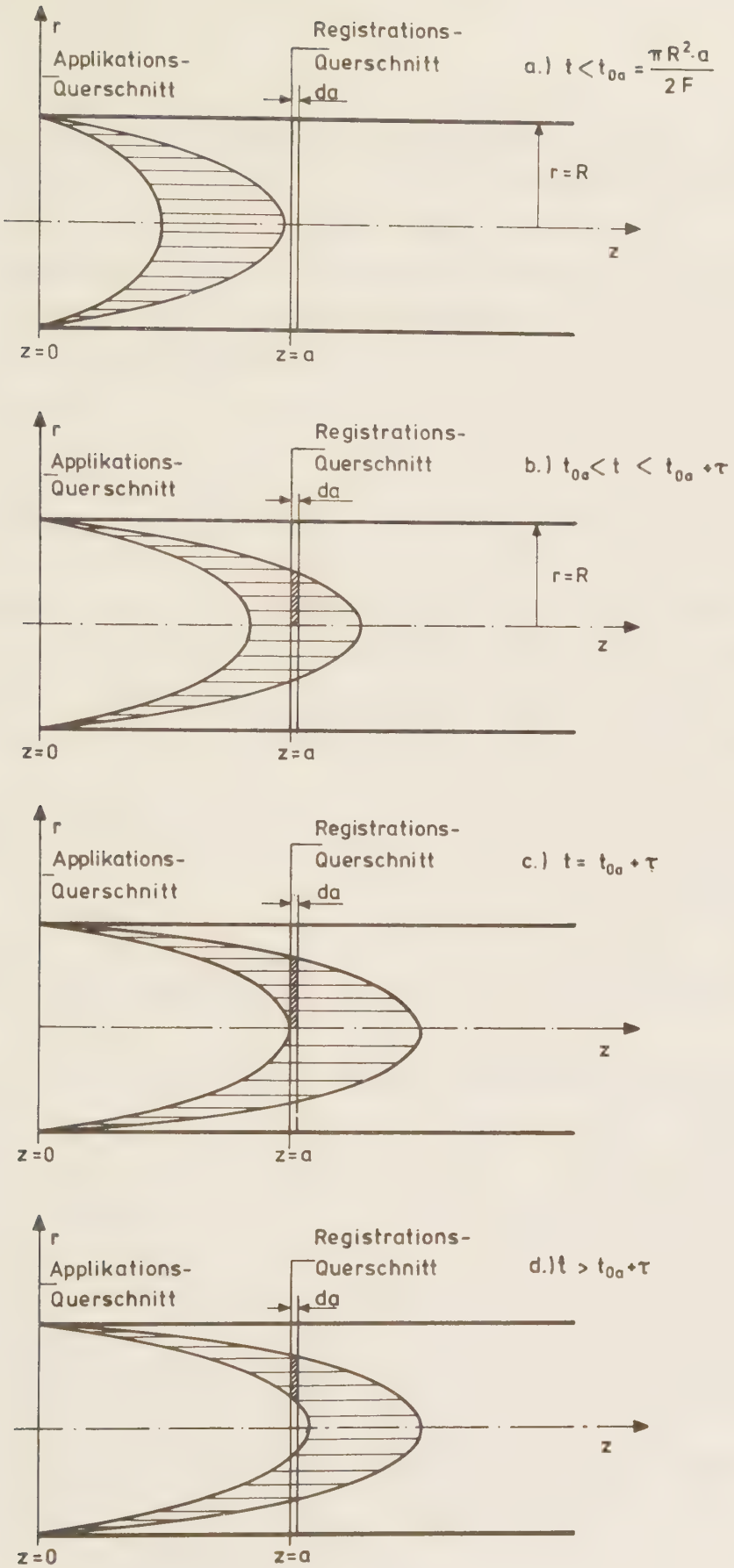



Abb. 12. Fortbewegung eines markierten Volumens (schraffiert) bei laminarer Strömung in einem Rohr.

Diese Berechnung soll zunächst für den Fall der mittleren Querschnittskonzentration durchgeführt werden.

Wenn die mittlere Querschnittskonzentration bestimmt werden soll, müssen alle die Indikatormengen,die im Registrierbereich zur gegebenen Zeit anwesend sind, addiert und durch die Querschnittsfläche des Registrierbereichs dividiert werden.

Es ist offensichtlich, daß im Abstand a vom Applikationsort eine schmale Sektion des Rohrs von der Länge da dann eine Indikatormenge beinhalten wird, wenn beliebige Differentialzylinder in diesem Abschnitt einen Indikator beinhaltet. Daraus folgt, daß, solange der Indikator, der sich in der schnellsten Schicht befindet, die Grenze a nicht erreicht hat, die im Registrierbereich sich befindliche Indikatormenge gleich Null ist (Abb. 12a ).

Berücksichtigt man, daß die schnellsten Indikator-Partikel, die sich dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz entsprechend in der Blutstrommitte mit der Geschwindigkeit

$$v_{max} = \frac{2F}{\pi \cdot R^2} \qquad (F = \text{Flußvolumen})$$

bewegen, für das Erreichen des Registrierquerschnitts bei z=a eine Zeit

$$t_{oa} = \frac{a}{v_{max}} = \frac{a \cdot \pi \cdot R^2}{2F} \qquad (v_{max} = v(0)) \qquad (27)$$

benötigen, ist es offensichtlich, daß bis zu dieser Zeit die sich im Registrierbereich befindliche Indikatormenge und damit auch die mittlere Konzentration entlang des gesamten Registrierquerschnitts gleich Null ist.

Die Situation ändert sich mit Erscheinen der ersten Indikator-Partikel im Registrierbereich (Abb. 12b).

Von diesem Augenblick an wird die Zahl der Schichten, in denen der den Indikator beinhaltende Abschnitt den Registrierbereich schon erreicht hat, stets zunehmen. Es ist offensichtlich, daß die Geschwindigkeit jener Schichten, in denen zur gegebenen Zeit t der Indikator beinhaltende Abschnitt den Registrierbereich gerade erreicht hat, um so kleiner wird, je größer die betrachtete Zeit ist. Die Tatsache, daß bei der laminaren Strömung die Geschwindigkeit in einzelnen Differentialzylindern mit zunehmendem Abstand von der Rohrachse abnimmt, bedeutet, daß, je größer die betrachtete Zeit ist, um so entfernter diejenige Schicht von der Rohrachse ist, in der zu dieser Zeit die erste Indikator-Partikel den Registrierbereich gerade erreicht hat.

Diese Schicht stellt somit zur gegebenen Zeit die Grenze zwischen einerseits den Schichten dar, in denen der Indikator den Registrierbereich schon erreicht hat, und andererseits den Schichten, in denen dies noch nicht der Fall ist. Im folgenden wird sie als "obere Grenze" bezeichnet. (Abb. 11).

Es ist offensichtlich, daß bis zu der Zeit, in der die letzte sich in der schnellsten Schicht befindliche Indikator-Partikel den Registrierbereich erreicht hat ($t=t_{oa}+\tau$), alle diejenigen Indikator beinhaltenden Abschnitte, die sich in den Schichten befinden, die zwischen Rohrachse und oberer Grenze liegen, im Registrierbereich erfaßt sind (Abb. 12c).

Aufgrund ähnlicher Überlegungen, wie sie für die obere Grenze durchgeführt worden sind, ist es offensichtlich, daß, je größer die betrachtete Zeit als $t_{oa}+\tau$ ist, umso mehr diejenige Schicht von der Rohrachse entfernt ist, in der zur gegebenen Zeit die letzte Indikator-Partikel den Registrierbereich gerade verlassen hat. Solch eine Schicht wird im folgenden als "untere Grenze" bezeichnet (Abb. 11 und Abb. 12d).

Es ist klar, daß die obere und untere Grenze den Indikator beinhaltenden Abschnitt des Registrationsbereichs stets limitieren. Wenn die r-Koordinate der oberen und unteren Grenze berechnet werden soll, geht man von folgenden Überlegungen aus:

Offensichtlich wird die obere Grenze von den Partikeln gebildet, die als erste appliziert wurden,und die zur Zeit t den Registrierquerschnitt gerade erreicht haben. Die Indikator-Partikel dieser oberen Grenzschicht bewegen sich also mit der Geschwindigkeit:

$$v = \frac{a}{t} .$$

Unter Berücksichtigung des Gesetzes von Hagen-Poiseuille, das die Beziehung zwischen der r-Koordinate und Geschwindigkeit jeder einzelnen Flüssigkeitsschicht beschreibt:

$$v(r) = \frac{2F}{\pi \cdot R^4} \cdot (R^2 - r^2) = \frac{v_{max}}{R^2} \cdot (R^2 - r^2) \qquad (28)$$

läßt sich auch die r-Koordinate der oberen Grenzschicht - $r_{max}(t)$ - wie folgt berechnen:

$$\frac{2F}{\pi \cdot R^4} \cdot (R^2 - r_{max}^2) = \frac{a}{t} = \frac{v_{max}}{R^2} \cdot (R^2 - r_{max}^2)$$

d.h.,

$$r_{max} = R \cdot \sqrt{(1 - \frac{a}{v_{max} \cdot t})} \qquad (29)$$

Es ist trival festzustellen, daß zu einer gegebenen Zeit t alle jene Flüssigkeitsschichten, deren Entfernung von der Rohrachse größer als $r_{max}$ ist, keinen Indikator beinhalten. Demgegenüber sind etwas kompliziertere Überlegungen notwendig, um eine Aussage über den Indikatorinhalt jener Schicht zu treffen, deren Abstand von der Rohrachse kleiner als $r_{max}$ ist.

Aus Beziehung (27) und (29) geht hervor, daß für die sich in der Rohrachse am schnellsten bewegenden Indikatorpartikel $t_{oa}$ die Zeit angibt, die die zuerst applizierten Indikatorpartikel benötigen, um den Registrierbereich zu erreichen. Die nach $\tau$ sec applizierten Indikatorpartikel dieser Schicht erreichen dagegen die Grenze a zur Zeit $t = t_{oa} + \tau$.

Ist die betrachtete Zeit t größer als $t_{oa} + \tau$, dann hat ein Teil der Indikator beinhaltenden Abschnitte den Registrierbereich bereits wieder verlassen. Es handelt sich um diejenigen Abschnitte, die in jenen Schichten liegen, die sich unterhalb einer sog. "unteren Grenze" befinden. Die untere Grenze kann als jene Schicht charakterisiert werden, in der die zuletzt - d.h. zum Zeitpunkt $t = \tau$ - applizierte Indikator-Partikel den Registrierquerschnitt zur Zeit t gerade erreicht hat. Die r-Koordinate der unteren Grenze sei als $r_{min}$ bezeichnet.

Wenn das Indikatorteilchen, das zum Zeitpunkt $\tau$ appliziert wurde, den Registrierquerschnitt im Abstand a zur Zeit t gerade erreicht hat, besitzt es eine Geschwindigkeit $v(r_{min})$, die sich nach folgender Beziehung errechnet:

$$t - \tau = \frac{a}{v(r_{min})}$$

d.h.

$$t - \tau = \frac{a \cdot R^2}{v_{max}} \cdot \frac{1}{(R^2 - r_{min}^2)}$$

daraus folgt:

$$r_{min} = R \cdot \sqrt{(1 - \frac{a}{v_{max} \cdot (t - \tau)})} \qquad (30)$$

Aus den bisherigen Überlegungen geht hervor, daß zur Bestimmung der mittleren Querschnittskonzentration die Indikatormengen all jener im Registrierbereich befindlichen Schichten zu addieren sind, deren r-Koordinate zwischen $r_{max}$ und $r_{min}$ liegen. Damit errechnet sich die Indikatormenge m(t), die sich zur Zeit t im Registrierbereich befindet nach

$$m(t) = 2 \cdot \pi \cdot \int_{r_{min}(t)}^{r_{max}(t)} c(t) \cdot r \cdot dr \cdot da \qquad (31)$$

wobei die $r_{max}(t)$ und $r_{min}(t)$ durch folgende Beziehungen gegeben sind:

$$\left.\begin{aligned} r_{max} &= 0 \\ r_{min} &= 0 \end{aligned}\right\} \quad \text{für} \quad 0 \leqq t \leqq t_{oa}$$

$$\left.\begin{aligned} r_{max} &= R\cdot\sqrt{\left(1-\frac{a}{v_{max}\cdot t}\right)} \\ r_{min} &= 0 \end{aligned}\right\} \; t_{oa} < t \leqq t_{oa}+\tau \qquad (32)$$

und

$$\left.\begin{aligned} r_{max} &= R\cdot\sqrt{\left(1-\frac{a}{v_{max}\cdot t}\right)} \\ r_{min} &= R\cdot\sqrt{\left(1-\frac{a}{v_{max}\cdot(t-\tau)}\right)} \end{aligned}\right\} \; t_{oa}+\tau < t$$

Berücksichtigt man, daß das Volumen des Rohrabschnitts, der sich im Registrierbereich befindet, konstant ist und sich nach $\pi R^2\cdot da$ berechnet, so ist die mittlere Querschnittskonzentration $\bar{c}_Q(t)$ durch folgende Beziehung gegeben:

$$\bar{c}_Q(t) = \frac{2\cdot\int_{r_{min}}^{r_{max}} c(t)\cdot r\cdot dr}{R^2} \qquad (33)$$

In ähnlicher Weise wie die mittlere Querschnittskonzentration läßt sich auch die mittlere Flußkonzentration berechnen. Dabei sind definitionsgemäß die Indikatormengen zu addieren, die bei einer vorgegebenen Zeit t den Registrationsquerschnitt passieren; die errechnete Summe ist dann durch das Flußvolumen F zu dividieren. Unter Berücksichtigung, daß die Integrationsgrenzen die gleichen sind wie im Fall der mittleren Querschnittskonzentration, gilt entsprechend (11) und (32) für die mittlere Flußkonzentration $\bar{c}_F(t)$ die Beziehung:

$$\bar{c}_{F(t)} = \frac{2\cdot\pi\cdot\int_{r_{min}}^{r_{max}} c(t)\cdot v(r)\cdot r\cdot dr}{2\cdot\pi\cdot\int_{r_{min}}^{r_{max}} v(r)\cdot r\cdot dr} \qquad (34)$$

Gonzalez-Fernandez hat die analytische Lösung der Beziehungen für die mittlere Querschnittskonzentration (33) und die mittlere Flußkonzentration (34) für alle möglichen Kombinationen von Markierungs- und Applikationsarten durchgeführt. Die Resultate sind in Tabelle I zusammengefaßt. Bei seinen Berechnungen ging er von der Annahme aus, daß der Registrierbereich unendlich dünn ist, d.h., daß es sich um eine Registrierfläche handelt. In Tabelle I bezeichnet der Impuls-Input eine Indikator-Applikation, bei der die gesamte Indikatormenge während eines Zeitintervalls injiziert wird, dessen Länge sich Null nähert. Es handelt sich hierbei um einen theoretischen Fall, der den Grenzfall der Pulsinjektion darstellt.
Betrachtet man in Tabelle I die bei Impulsinjektion erhaltenen Resultate, so kann festgestellt werden, daß schon bei derartig idealisierten Bedingungen - wie unendlich kurzer Applikationsdauer und unendlich dünnem Registrierbereich - je nachdem, welche Kombination von Applikations- und Registrierart angewandt wird, in ein- und demsleben System drei unterschiedliche Funktionen erhalten werden können, die die Indikator-Dilutions-Kurve beschreiben. Es kann eine lineare ($1/t$), eine quadratische ($1/t^2$) oder eine kubische ($1/t^3$) Abhängigkeit erhalten werden. Berücksichtigt man, daß in einem bestimmten System nur eine Verteilung der Passagezeiten (die, wie in Anhang V gezeigt wird, durch eine quadratische Funktion ($1/t^2$) beschrieben wird)) existieren kann, so wi-d deutlich, daß die häufig angewandte Annahme (ZIERLER, 1962), daß die normierte Indikator-Dilutions-Kurve

$$h(t) = \frac{c(t)}{\int_0^\infty c(t)\cdot dt}$$

die Verteilung der Passagezeiten wiedergibt, nicht ohne weiteres als gültig angesehen werden kann.

# FORMEN DER INDIKATOR-DILUTIONS-KURVE BEI VERSCHIEDENEN APPLIKATIONS- UND REGISTRATIONSARTEN

## GONZALEZ-FERNANDEZ (1962)

| | (35) FLUSSMARKIERUNG STEP INPUT | (36) FLUSSMARKIERUNG STEP INPUT | (37) QUERSCHNITTSMARKIERUNG STEP | (38) QUERSCHNITTSMARKIERUNG STEP |
|---|---|---|---|---|
| | **a** MITTLERE FLUSSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT | **a** MITTLERE QUERSCHNITTSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT | **a** INPUT; MITTLERE FLUSSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT | **a** INPUT; MITTLERE QUERSCHNITTSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT |
| $0 \leq t < t_{oa}$<br>$t \geq t_{oa}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{\mu}{F}\left(1 - \frac{t_{oa}^2}{t^2}\right) \end{cases}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{\mu}{F}\left(1 - \frac{t_{oa}}{t}\right) \end{cases}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{\mu}{F}\left(1 - \frac{t_{oa}}{t}\right) \end{cases}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{\mu}{2F} \log \frac{t}{t_{oa}} \end{cases}$ |
| | **b** FLUSSMARKIERUNG PULSE INPUT MITTLERE FLUSSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT | **b** FLUSSMARKIERUNG PULSE INPUT MITTLERE QUERSCHNITTSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT | **b** QUERSCHNITTSMARKIERUNG PULSE INPUT; MITTLERE FLUSSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT | **b** QUERSCHNITTSMARKIERUNG PULSE INPUT; MITTLERE QUERSCHNITTSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT |
| $0 \leq t < t_{oa}$<br>$t_{oa} \leq t < t_{oa} + \tau$<br>$t \geq t_{oa} + \tau$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{q}{F\tau}\left(1 - \frac{t_{oa}^2}{t^2}\right) \\ \frac{q}{F\tau} t_{oa}^2 \left(\frac{1}{(t-\tau)^2} - \frac{1}{t^2}\right) \end{cases}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{q}{F\tau}\left(1 - \frac{t_{oa}}{t}\right) \\ \frac{q}{F\tau} t_{oa} \left(\frac{1}{t-\tau} - \frac{1}{t}\right) \end{cases}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{q}{F\tau}\left(1 - \frac{t_{oa}}{t}\right) \\ \frac{q}{F\tau} t_{oa} \left(\frac{1}{t-\tau} - \frac{1}{t}\right) \end{cases}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{q}{2F\tau} \log \frac{t}{t-\tau} \\ \frac{q}{2F\tau} \log \frac{t}{t-\tau} \end{cases}$ |
| | **c** FLUSSMARKIERUNG IMPULSE INPUT MITTLERE FLUSSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT | **c** FLUSSMARKIERUNG IMPULSE INPUT MITTLERE QUERSCHNITTSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT | **c** QUERSCHNITTSMARKIERUNG IMPULSE INPUT; MITTLERE FLUSSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT | **c** QUERSCHNITTSMARKIERUNG IMPULSE INPUT; MITTLERE QUERSCHNITTSKONZENTRATION AM REGISTRIERORT |
| $0 \leq t < t_{oa}$<br>$t_{oa} \leq t$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{q}{F} \, 2 t_{oa}^2 \frac{1}{t^3} \end{cases}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{q}{F} \frac{t_{oa}}{t^2} \end{cases}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{q}{F} \frac{t_{oa}}{t^2} \end{cases}$ | $\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 \\ \frac{q}{F} \cdot \frac{1}{2t} \end{cases}$ |

Tab.I

Hierbei bedeuten

$\mu(t)$ = Pro Zeiteinheit applizierte Indikatormenge

q = Gesamte applizierte Indikatormenge

$\tau$ = Applikationsdauer

F = Flußvolumen

a = Entfernung zwischen Applikations- und Registrier-Querschnitten

R = Rohrradius

$t_{oa} = \frac{\pi R^2 a}{2F}$

Wie aus Tabelle I und Anhang V hervorgeht, ist diese Annahme nur dann gültig, wenn die Flußmarkierung mit der mittleren Querschnittskonzentration oder die Querschnittsmarkierung mit der mittleren Flußkonzentration kombiniert wird. Bei den übrigen Kombinationen von Applikations- und Registrationsarten ist dies jedoch nicht der Fall. Es stellt sich somit die Frage nach den Ursachen dieser Abweichungen.

Kombiniert man beispielsweise die Flußmarkierung, bei der einzelne Flüssigkeitsschichten eine ihrer Geschwindigkeit proportionale Indikatormenge enthalten, mit dem Registrationstyp der mittleren Flußkonzentration, bei der die in den einzelnen Schichten anwesenden Indikatormengen registriert werden, so werden bei gleichem Querschnitt die markierten Volumina in den schnell fließenden Flüssigkeitsschichten mit größerer Wertigkeit registriert als die in den sich langsam bewegenden Schichten. Diese Unterschiede in der Wertigkeit, mit der die einzelnen Schichten registriert werden, sind Ursache dafür, daß die Indikator-Dilutions-Kurve in diesem Fall nicht quadratisch, sondern kubisch verläuft.

Andere Verhältnisse liegen vor, wenn nach einer Impulsinjektion Querschnittsmarkierung und Querschnittskonzentration kombiniert werden. Bei der Querschnittsmarkierung sind die Indikatormengen, die in den einzelnen elementaren Volumina enthalten sind, gleich. Da die einzelnen Elementarvolumina aber unterschiedlich groß sind, ist die Indikatorkonzentration verschieden. Die Indikatorkonzentration ist in den Flüssigkeitsschichten am geringsten, die sich mit der größten Geschwindigkeit fortbewegen. Bei der Registration der mittleren Querschnittskonzentration ist der Betrag, mit dem sich die einzeln markierten elementaren Volumina am gesamten Registrierwert beteiligen, der Indikatorkonzentration proportional. Berücksichtigt man, daß die Aufenthaltsdauer aller einzelnen Indikator beinhaltenden Abschnitte im Registrierbereich die gleiche ist, ist offensichtlich, daß in diesem Fall die sich langsam fortbewegenden Elementarvolumina mit der größten Wertigkeit registriert werden. Deshalb wird in diesem Fall die Indikator-Dilutions-Kurve nicht durch eine quadratische, sondern durch eine lineare Funktion beschrieben.

## 4. FLUSSVOLUMENBESTIMMUNG

Wenn eine Flußvolumenbestimmung aus Indikator-Dilutions-Kurven durchgeführt werden soll, müssen offensichtlich folgende Bedingungen grundsätzlich erfüllt werden:

1.) Die Bewegung des Indikators muß für die Bewegung des Blutes repräsentativ sein.

2.) Die gesamte applizierte Menge ist bekannt und wird die Kontrollfläche passieren.

3.) Wenn nicht die gesamte Menge die Kontrollfläche passiert, muß die Verlustmenge bekannt werden, so daß die Korrektur möglich ist.

4.) Die Indikator-Dilutions-Kurve ist in ihrem Gesamt-Verlauf bekannt.

Unter Berücksichtigung dieser Grundvoraussetzungen haben Stewart und Hamilton in ihren Arbeiten postuliert, daß das Herzzeitvolumen dem Quotienten aus der applizierten Indikatormenge q und der Fläche der Indikator-Dilutions-Kurve gleich ist

$$\bar{F} = \frac{q}{\int_0^{\infty} \bar{c}_R(t)\cdot dt} \tag{39}$$

$q$ = applizierte Indikatormenge,

$\bar{c}_R$ = registrierte Indikator-Konzentration,

$\bar{F}$ = das durchschnittliche Flußvolumen über das Beobachtungszeitintervall, d.h.,

$$\bar{F} = \frac{1}{T} \cdot \int_{t_0}^{t_0+T} F(t)\cdot dt \tag{40}$$

wobei $F(t)$ der augenblickliche Fluß durch die Kontrollfläche ist.

$$F(t) = \int_S \bar{v}\cdot d\bar{S} \tag{41}$$

Stow (1954) und Rossi (1953) haben allerdings gezeigt, daß die unter 1 bis 4 eingeführten Bedingungen nicht die einzigen sind, die erfüllt werden müssen, wenn die Stewart-Hamilton'sche Beziehung (39) gültig sein soll. Die experimentellen Arbeiten von Stow und Rossi können auch theoretisch bestätigt werden. Um dies zu demonstrieren, schreiben wir zuerst die Gleichung (5), die die Menge des Indikators, der durch die Kontrollfläche fließt, beschreibt, in folgender Form:

$$q = \int_{t_0}^{t_0+T} I(t)\cdot dt = \int_{t_0}^{t_0+T}\int_{S} c(r,z,t)\cdot\bar{v}(r,z,t)\cdot d\bar{S}\cdot dt$$

$$= \frac{\bar{F}}{\bar{F}} \cdot \int_{t_0}^{t_0+T} \frac{F(t)}{\bar{F}(t)} \cdot \int_{S} c\cdot\bar{v}\cdot d\bar{S}\cdot dt \qquad (42)$$

$$= \frac{1}{T}\cdot\int_{t_0}^{t_0+T} F(t)\cdot dt \cdot \frac{\int_{t_0}^{t_0+T} F(t)\,\frac{\int_{S} c\cdot\bar{v}\cdot d\bar{S}}{\int_{S}\bar{v}\cdot d\bar{S}}\cdot dt}{\frac{1}{T}\cdot\int_{t_0}^{t_0+T} F(t)\cdot dt}$$

Daraus folgt

$$\bar{F} = \frac{q}{\int_{t_0}^{t_0+T}\int_{S} \frac{c\cdot\bar{v}\cdot d\bar{S}\cdot dt}{\frac{1}{T}\cdot\int_{t_0}^{t_0+T} F(t)\cdot dt}} \qquad (43)$$

Ein Vergleich der Gleichung (39) und (43) zeigt, daß die Stewart-Hamilton'sche Beziehung nur dann erfüllt ist, wenn

$$\int_{0}^{\infty} \bar{c}_R(t)\cdot dt \qquad (44)$$

mit dem Nenner der rechten Seite von (43) gleichgesetzt werden kann; d.h., es muß gelten:

$$\int_0^\infty \bar{c}_R(t)dt = \lim_{T\to\infty} \frac{\int_{t_0}^{t_0+T}\int_S \frac{c\cdot\bar{v}\cdot d\bar{S}\cdot dt}{\int_S \bar{v}\cdot d\bar{S}}}{\frac{1}{T}\cdot\int_{t_0}^{t_0+T} F(t)dt} = \lim_{T\to\infty} \frac{\int_{t_0}^{t_0+T} F(t)\cdot \int_S \frac{c\cdot\bar{v}\cdot d\bar{S}}{\int_S \bar{v}\cdot d\bar{S}}\cdot dt}{\frac{1}{T}\cdot\int_{t_0}^{t_0+T} F(t)dt} \qquad (45)$$

Berücksichtigt man, daß die registrierte Indikatorkonzentration entweder mittlere Querschnittskonzentration

$$\bar{c}_Q(t) = \frac{\int_S c\cdot d\bar{S}}{\int_S d\bar{S}} \qquad (46)$$

oder mittlere Flußkonzentration

$$\overline{c_F}(t) = \frac{\int_S c\cdot\bar{v}\cdot d\bar{S}}{\int_S \bar{v}\cdot d\bar{S}} \qquad (47)$$

sein kann, ist offensichtlich, daß für beide Registrationsarten die allererste Bedingung, die erfüllt werden muß, so daß (45) gültig ist, ist:

$$F(t) = F = \text{Konstante} \qquad (48)$$

Dann gilt

$$\lim_{T\to\infty} \frac{\int_{t_0}^{t_0+T} F(t)\cdot \frac{\int_S c\cdot\bar{v}\cdot d\bar{s}}{\int_S \bar{v}\, d\bar{S}}\cdot dt}{\frac{1}{T}\cdot\int_{t_0}^{t_0+T} F(t)dt} = \int_{t_0}^{\infty} \frac{\int_S c\cdot\bar{v}\cdot d\bar{S}}{\int_S \bar{v}\cdot d\bar{S}}\cdot dS = \int_0^\infty \bar{c}_F(t)dt \qquad (49)$$

Die Forderung

$$F(t) = \text{Konstante} \tag{50}$$

ist bei konstantem Querschnitt mit der von Rossi angegebenen Bedingung

$$v(r,t) = v(r) \tag{51}$$

identisch. Beide Forderungen entsprechen der Annahme, daß die Strömung stationär ist, d.h., daß das Zeitvolumen sich mit der Zeit nicht ändert. Das bedeutet gleichzeitig, daß die Anwendung der Stewart-Hamilton'schen Formel zur Flußvolumenbestimmung prinzipiell nur in Systemen zulässig ist, in denen eine stationäre Strömung herrscht. Hierbei soll erwähnt werden, daß diese Voraussetzung in pulsierenden Systemen wie dem Herzen nicht erfüllt ist. Die experimentellen Erfahrungen haben allerdings gezeigt (Zierler, 1962), daß bei phasigen Zeitvolumenveränderungen mit einer Zyklusdauer, die, verglichen mit dem nach einmaliger Injektion zur Entwicklung der Indikator-Dilutions-Kurve notwendigen Zeitintervall, sehr kurz ist, die Nichteinhaltung der Stationaritäts-Bedingung zu keinem erheblichen Fehler führt.

Beim Betrachten der Beziehung (49) wird offensichtlich, daß bei Registrierung der mittleren Flußkonzentration

$$\bar{c}_F(t) = \frac{\int_S c \cdot \bar{v} \cdot d\bar{S}}{\int_S \bar{v} \cdot d\bar{S}} \tag{52}$$

die Erfüllung der Bedingung

$$F(t) = F = \text{Konstante}$$

hinreichend für die Gültigkeit der Stewart-Hamilton'schen Beziehung

ist. Dies gilt unabhängig von der Geschwindigkeits-Verteilung (Gonzalez- Fernandez,1962).

Bedeutend komplizierter ist die Situation, wenn die Meßanordnung so gewählt wird, daß die mittlere Querschnittskonzentration

$$\bar{c}_Q(t) = \frac{\int_S c \cdot dS}{\int_S dS} \tag{53}$$

gemessen wird. Auch hier muß die Forderung

$$F(t) = F = \text{Konstante}$$

erfüllt sein, wenn die Gültigkeit von (45) angestrebt wird.
Ein Vergleich der Ausdrücke (45) und (46) zeigt allerdings, daß dies eine zwar notwendige aber nicht hinreichende Bedingung ist.

Dieser Vergleich zeigt, daß, wenn bei der Registration der mittleren Querschnittskonzentration die Stewart-Hamilton'sche Formel gelten soll, dann

$$\int_0^\infty \bar{c}_Q(t) \cdot dt = \int_0^\infty \frac{\int_S c \cdot dS}{\int_S dS} \cdot dt \tag{54}$$

dem

$$\int_0^\infty \frac{\int_S c \cdot \bar{v} \cdot d\bar{S}}{\int_S \bar{v} \cdot d\bar{S}} \cdot dt \tag{55}$$

gleich werden muß. Dies kann auf zweierlei Art erfüllt werden:

1. wenn auf S

$$\bar{v}(r,z,t) = \bar{v}(t)$$

d.h., wenn im gesamten Querschnitt die gleiche Geschwindigkeit ist, dann kann die Beziehung (55) wie folgt geschrieben werden

$$\int_0^\infty \frac{\int_S c\cdot\bar{v}\cdot dS}{\int_S \bar{v}\cdot dS}\cdot dt = \int_0^\infty \frac{\bar{v}}{\bar{v}}\cdot \frac{\int_S c\cdot dS}{\int_S dS}\cdot dt = \int_0^\infty \cdot \frac{\int_S c\cdot dS}{\int_S dS}\cdot dt \qquad (56)$$

das heißt, die Formeln (55) und (54) gehen unter diesen Bedingungen in die Identität über

2. wenn auf S

$$c(r,z,t) = c(t)$$

d.h., wenn im gesamten Querschnitt die gleiche Indikatorkonzentration herrscht. In diesem Fall kann die Beziehung (55) wie folgt geschrieben werden

$$\int_0^\infty c(t)\cdot \frac{\int_S v\cdot dS}{\int_S v\cdot dS}\cdot dt \qquad (57).$$

Hierbei kann auch die Formel (54) vereinfacht werden i.e., es gilt

$$\int_0^\infty c(t)\cdot \frac{\int_S dS}{\int_S dS}\cdot dt \qquad (58).$$

Ein Vergleich von(57) und(58)zeigt, daß sie identisch sind. Deshalb ist auch unter dieser Bedingung die Stewart-Hamilton'sche Beziehung erfüllt. Wie schon erwähnt, wird diese Bedingung, d.h., die Gleichheit der Indikatorkonzentration über dem gesamten Querschnitt nur dann erfüllt, wenn am Registrierort eine komplette Mischung existiert.

Existiert dagegen im Bereich des Registrierquerschnitts keine komplette Mischung, d.h.,

$$c(r,t) \neq c(t),$$

und sind die Geschwindigkeiten im Bereich des gesamten Querschnitts unterschiedlich, d.h.,

$$v(r,t) \neq v(t),$$

was bei der laminaren Strömung der Fall ist, so sind die Bedingungen für die Anwendung der Stewart-Hamilton'schen Formel im Registrierquerschnitt nicht erfüllt. Man sollte also meinen, daß bei Registration der mittleren Querschnittskonzentration und beim Fehlen einer kompletten Mischung am Registrierort Indikator-Dilutions-Kurven zu Flußvolumenbestimmungen nicht benutzt werden sollen.

Diese Schlußfolgerung ist allerdings nur bedingt gültig. Es gibt nämlich eine Ausnahme, auf die Stephenson (1948) in seiner sehr wichtigen Arbeit hingewiesen hat.

Betrachtet man nämlich den Kreislaufabschnitt, in dem es zur Indikator-Dispersion kommt, als ein physikalisches System mit einfachen hydrodynamischen Charakteristiken, das linear und stationär ist, so sind die Indikator-Dilutions-Kurven, wenn sie im System-Eingang f(t) und im Systemausgang g(t) registriert werden, mit der Verteilungsfunktion h(t) nach folgender Beziehung gekoppelt (Gonzalez-Fernandez 1962) (Abb. 13):

$$g(t) = \int_0^t f(t-\tau)\cdot h(\tau)\cdot d\tau \qquad (59).$$

Diese Operation wird auch als Faltung bzw. Konvolution bezeichnet:

$$g = f * h \qquad (60).$$

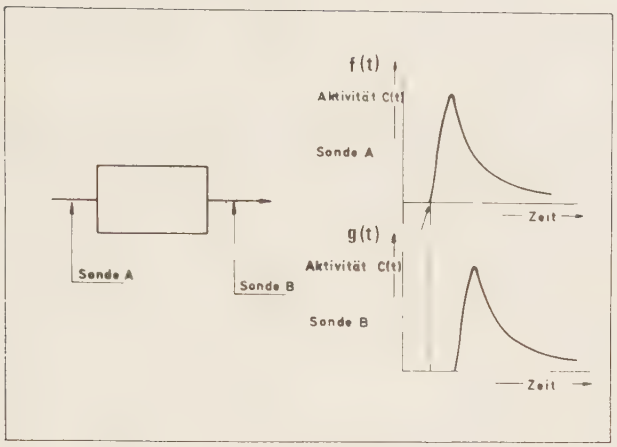



*Abb. 13. Definition der Funktionen f(t) und g(t) (siehe Text)*

Unter der Voraussetzung:

$$\int_0^\infty h(t) \cdot dt < \infty \qquad (61)$$

kann die Beziehung (59) integriert werden:

$$\int_0^\infty g(t) \cdot dt = \int_0^\infty dt \cdot \int_0^t f(t-\tau) \cdot h(\tau) \cdot d\tau \qquad (62).$$

Durch Änderung der Integrationsreihenfolge ergibt sich (NATANSON, 1975):

$$\int_0^\infty g(t) \cdot dt = \int_0^\infty f(t) \cdot dt \cdot \int_0^\infty h(t) \cdot dt \qquad (63).$$

Unter der Voraussetzung,daß die Verteilungsfunktion h(t) mit der normierten Häufigkeitsverteilung der Passagezeiten, die die Indikatorpartikel benötigen, um den Abstand zwischen Applikations- und Registrationsort zurückzulegen, identisch ist, gilt:

$$\int_0^\infty h(t) \cdot dt = 1 \qquad (64).$$

Damit ergibt sich aus Beziehung (63):

$$\int_0^\infty g(t)\cdot dt = \int_0^\infty f(t)\cdot dt \qquad (65).$$

Dies bedeutet, daß unter der Voraussetzung, daß es sich um ein stationäres und lineares System handelt, die Flächen der im Systemeingang und Systemausgang registrierten Indikator-Dilutions-Kurven f(t) und g(t) unabhängig von der Indikator-Dispersion im System selber gleich sind (siehe abb. 17). Daraus folgt, daß die Forderung

$$c(r,z,t) = c(t)$$

nicht unbedingt am Regisrierort erfüllt werden muß, sondern, wenn das betrachtete System stabil und linear ist, es ausreichend ist, wenn diese Forderung in dem Applikations-Querschnitt erfüllt werden kann. Wenn der Indikator so injiziert werden soll, daß im Applikations-Querschnitt

$$c(r,z,t) = c(t) \text{ gilt,} \qquad (66)$$

dann handelt es sich, wie schon gesagt, um die sog. Flußmarkierung. Mit anderen Worten heißt dies, daß in diesem Fall die Flußmessung schon am Injektionsort gemacht ist und daß das System diese Messung nicht verändert hat.

Somit können bei der Flußmarkierung auch bei Messung der mittleren Querschnittskonzentration die Flußmessungen fehlerlos durchgeführt werden.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, daß, wenn die Stewart-Hamilton'sche Formel für die Flußvolumenbestimmung aufgrund der Indikator-Dilutions-Kurven benutzt werden soll, folgende Bedingungen erfüllt werden müssen:

1.) Wenn es sich um die Registration der mittleren Flußkonzentration handelt, sind die Stewart-Hamilton'schen Bedingungen im Registrierort erfüllt, dann, wenn

$F(t) = F = \text{Konstante},$

d.h., wenn der Fluß im System konstant bleibt.

2.) Für den Fall, daß am System-Ausgang die mittlere Querschnitts-Konzentration registriert wird, muß, wenn die Stewart-Hamilton'schen Bedingungen im Registrierort erfüllt werden sollen, nicht nur gelten, daß

$F(t) = \text{Konstante},$

sondern darüber hinaus muß auf S entweder

$v(r,z,t) = v(t)$

oder

$c(r,z,t) = c(t)$

sein. Das heißt, entweder muß die Geschwindigkeit oder die Konzentration für den gesamten Registrierquerschnitt gleich sein.

Existieren im Bereich des Registrierquerschnitts weder eine komplette Mischung noch konstante Geschwindigkeiten, dann ist die Stewart-Hamilton'sche Beziehung zur Flußvolumenbestimmung in dem Fall, daß die mittlere Querschnittskonzentration gemessen wird, nur dann anwendbar, wenn die Bedingung 2 statt im Bereich des Systemausgangs im Systemeingang erfüllt ist.

Dies ist der Fall nur bei der Flußmarkierung, weil bei der Flußmarkierung am Applikationsort gilt:

$$c(r,z,t) = c(t).$$

Bei der Querschnittsmarkierung am Applikationsort sind die Stewart-Hamilton'schen Bedingungen im Systemeingang nicht erfüllt, weil hierbei

$$c(r,z,t) \neq c(t).$$

ist.

Aus dieser Zusammenfassung geht eindeutig hervor, daß die einzige Kombination von Markierungs- und Registrationsarten, die eine Anwendung der Stewart-Hamilton-Formel zur Flußvolumenbestimmung nicht erlaubt, die Kombination mittlere Querschnittsmarkierung am Applikationsort - mittlere Querschnittskonzentration am Registrationsort - ist. Hierbei sind die Stewart-Hamilton'schen Bedingungen nirgendwo erfüllt.

## 5. BESTIMMUNG DER RELATION $\frac{\text{SEGMENTVOLUMEN}}{\text{ZEITVOLUMEN}}$ AUS DER VERTEILUNG DES INDIKATOR-PASSAGEZEITEN

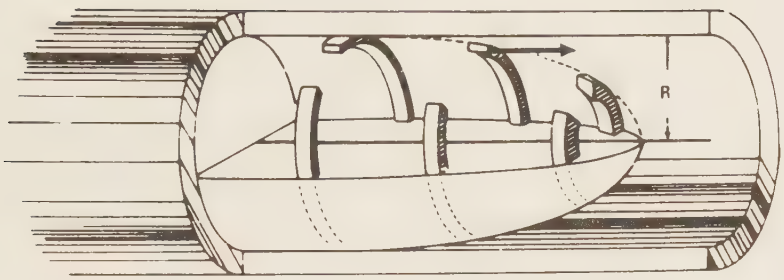
In den letzten Jahren hat sich gezeigt, daß Segmentvolumen und Flußvolumen zwei Kreislaufparameter darstellen, deren Relation eine größere diagnostische Aussagekraft besitzt als die einzelnen Werte allein. Als Segment wird dabei ein anatomisch eindeutig abgegrenzter Kreislaufabschnitt - wie z.B. Lunge, Herzkammer, Herzvorhof, kleiner Kreislauf - bezeichnet. Der Quotient aus Segment- und Flußvolumen ist der Dimension nach eine Zeit. Es handelt sich um jene Zeit, die das Blutvolumen benötigt, um ein Krieslaufsegment einmal zu passieren. Man bezeichnet sie üblicherweise als Kreislaufzeit.

Die Bestimmung der Kreislaufzeiten wird üblicherweise so durchgeführt, daß all jene Flüssigkeitspartikel, die sich zu einer bestimmten Zeit im Segment-Eingangs-Querschnitt befinden, markiert werden, damit sie später im System-Ausgang registriert werden können. Unter der Voraussetzung, daß alle markierten Partikel zur gleichen Zeit im Registrierquerschnitt erscheinen, wäre die gemessene Passagezeit mit der Kreislaufzeit identisch. Tatsächlich können jedoch die markierten Partikel am Registrierort nicht alle gleichzeitig eintreffen, da sie während der Passage durch das untersuchte Blutgefäß nicht nur verschieden lange Wege (wie z.B. im Lungen-Kapillar-Bett) zurücklegen müssen (Abb. 14b), sondern darüber hinaus auch unterschiedliche Geschwindigkeiten besitzen (Abb. 14a).

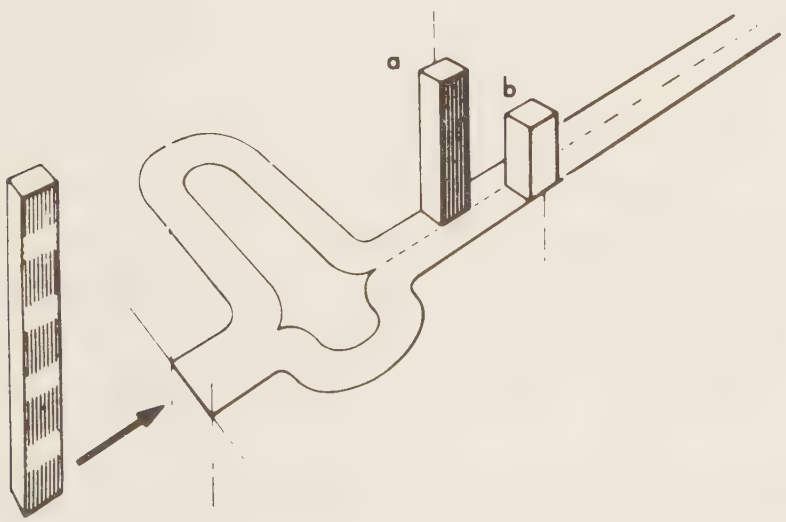
Registriert man also das Eintreffen der Indikator-Partikel am Registrationsort kontinuierlich, so ergibt sich eine breite asymmetrische Kurve.

Dabei soll noch einmal betont werden, daß eine normierte Indikator-Dilutions-Kurve nur dann als Ausdruck für die Verteilung der Passagezeiten betrachtet werden darf, wenn entweder am Applikationsort der Indikator in Form der Impulsinput-Flußmarkierung appliziert und dann am System-Ausgang die mittlere Querschnitts-Konzentration registriert wird oder aber, wenn Querschnittsmarkierung und mittlere Flußkonzentration miteinander kombiniert wurden, ist diese Voraussetzung nicht erfüllt, muß die Indikator-Dilutions-Kurve sowohl im Segment-Eingang als auch im Segment-Ausgang gemessen werden, und erst aus diesen Kurven kann dann entsprechend den Arbeiten von STEPHENSON (1948) die Verteilungsfunktion der Passagezeiten berechnet werden.

Schematische Darstellung der Indikatordispersion im Kreislauf




a. Indikatordispersion als Folge unterschiedlicher Geschwindigkeiten in einzelnen Flüssigkeitsschichten.




b Indikatordispersion infolge unterschiedlicher Wege, die die einzelnen Indikatorpartikel zurücklegen müssen.

Abb. 14
(Modifiziert nach Sheppard (1961))

Die dazu notwendige relativ aufwendige mathematische Operation, die als Dekonvolution bezeichnet wird, verlangt die Kenntnis der Kurven in ihrem Gesamt-Verlauf. Die Verteilungsfunktion der Passagezeiten ist also stets - wenn auch manchmal durch sehr komplizierte Verfahren - feststellbar. Vorausgesetzt, daß die Indikator-Dilutions-Kurve bzw. die Verteilung der Passagezeiten h(t) bekannt ist, bleibt die Frage offen, welche von den durch diese breite asymmetrische Kurve charakterisierten Zeiten den Quotienten vom Segmentvolumen/Zeitvolumen am besten widerspiegelt.

Davon ausgehend soll im nachfolgenden Absatz unter der Voraussetzung, daß die Verteilungsfunktion h(t) bekannt ist, analysiert werden, welche von den Zeiten, die durch die Verteilungsfunktion charakterisiert sind, für die Bestimmung des Quotienten $\frac{V}{F}$ angewandt werden soll. Bei den sich anschließenden Überlegungen wird davon ausgegangen, daß es sich bei dem untersuchten Kreislauf-Segment um ein abgeschlossenes System handelt, d.h., dieses System besitzt nur einen einzigen Eingang P und einen einzigen Ausgang Q. Ferner muß das System folgende Voraussetzungen erfüllen:

1.) Es handelt sich um ein stationäres System, d.h., die Verteilung der Passagezeiten des Systems ändert sich nicht mit der Zeit. Partikel, die zur gleichen Zeit das System betreten, verlassen es mit identischer Verteilung unabhängig von dem Zeitpunkt, zu dem sie das System betreten.

2.) Das Flußvolumen des Systems ist konstant.

3.) Das Systemvolumen ist konstant.

4.) Es gibt keine Stagnationspunkte im System. Diese Voraussetzung muß aber nur bei Bestimmung des Systemvolumens erfüllt sein; Flußmessungen können dagegen auch dann durchgeführt werden, wenn Stagnationspunkte im System existieren.

5.) Der Fluß der Indikator-Partikel ist für den Fluß der gesamten Flüssigkeit repräsentativ, d.h., die Verteilung der Passagezeiten ist für Indikator- und Flüssigkeitspartikel identisch.

6.) Der Indikator rezirkuliert nicht, d.h., jeder Indikator-Partikel kehrt, wenn er das System einmal verlassen hat, nicht mehr zurück.
Die bis hierhin aufgeführten Voraussetzungen stimmen mit den Prämissen von Zierler (1962) überein. Darüber hinaus wird angenommen:

7.) In allen Abschnitten des Systems ist die Strömung laminar.

8.) Diffusionseffekte können vernachlässigt werden.

Es wird weiterhin angenommen, daß im Bereich des Applikations-Querschnitts der Indikator in Form einer Querschnitts-Markierung derart appliziert wurde, daß ein Volumen A (Abb. 15) zur Zeit t = 0 schlagartig homogen markiert worden ist. Das markierte Volumen A sei aus N elementaren Teilvolumina $\Delta A$ zusammengesetz, die alle gleich groß sind und im Bereich des Applikations-Querschnittes $S_o$ die Grundfläche $\Delta S_o$ und die Länge $\Delta l_o$ haben. Diese markierten Elementvolumina $\Delta A$, die alle die gleiche Indikator-Menge enthalten, werden in der Folge als Indikator-Partikel bezeichnet. Sobald die Indikator-Partikel die Kontrollfläche (2) erreichen, werden sie registriert. Dabei sei die Meßanordnung so gewählt, daß alle Partikel mit der gleichen Wertigkeit registriert werden, so daß die erhaltene Indikator-Konzentrations-Zeitkurve nach Normierung die Verteilung der Indikator-Partikel-Passagezeiten h(t) wiedergibt.

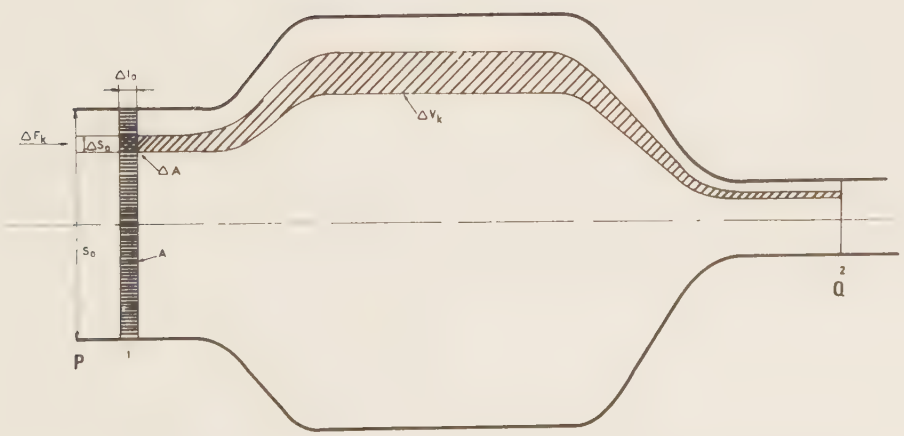



Abb. 15. (Erläuterung siehe Text)

Diese Forderung wird experimentell beispielsweise dann erfüllt, wenn die Indikator-Applikation als Impulsinput-Querschnittsmarkierung betrachtet werden kann, und wenn am Registrationsort die mittlere Flußkonzentration bestimmt wird.

Die Flußgeschwindigkeit des k-ten Indikator-Partikels ist definiert als:

$$\Delta F_k = \bar{w}_k \cdot \Delta S [ml/sec] \qquad (67).$$

Dabei bezeichnet $\bar{w}_k = \bar{w}(r,z,t)$ den Geschwindigkeits-Vektor im Punkt $(r,z)$. Da bei einer quellenfreien, stationären, laminaren Strömung die elementare Flußgeschwindigkeit $\Delta F_k$ während der Bewegung der Indikator-Partikel durch das gesamte System konstant bleibt, gilt:

$$\Delta F_k = \bar{w}_{ok} \cdot \Delta \bar{S}_o = \bar{w}_k \cdot \Delta \bar{S}(r,z,t) \qquad (68)$$

wobei $\bar{w}_{ok}$ den Geschwindigkeits-Vektor des k-ten Indikator-Partikels im Applikations-Querschnitt $S_o$ bezeichnet und $\bar{w}_k$ der Geschwindigkeits-Vektor des gleichen Partikels im Querschnitt S ist. Hierbei soll erwähnt werden, daß angenommen wird, daß alle Flüssigkeitsteilchen, aus denen sich der k-te Indikator-Partikel zusammensetzt, sich mit gleicher Geschwindigkeit $\bar{w}_k$ bewegen. Angesichts der Tatsache, daß es sich um elementare Partikel handelt, ist diese Annahme durchaus vertretbar.
Für das Volumen $\Delta V_k$, das der k-te Indikator-Partikel während seiner Bewegung durch das System passieren muß, gilt:

$$\Delta V_k = t_k \cdot \Delta F_k \qquad (69).$$

Hierbei ist $t_k$ die Indikator-Partikel-Passagezeit. Die Anzahl der Indikator-Partikel, die für eine Passage durch das gegebene System eine Zeit zwischen $t_i$ und $t_i + \Delta t$ benötigen, sei $N(t_i)$ bezeichnet.

Es gilt:

$$\frac{N(t_i)}{N} = \int_{t_i}^{t_i+\Delta t} h(t)\cdot dt \cong \tilde{h}(t_i)\cdot \Delta t \qquad (70),$$

wobei N = Gesamtzahl der Indikator-Partikel und h(t) die Verteilungsfunktion der Passagezeiten ist.

Wählt man $\Delta t$ genügend klein im Vergleich zur $t_i$, gilt in erster Näherung entsprechend (69) für alle $N(t_i)$ Partikel, die eine Passagezeit zwischen $t_i$ und $t_i+\Delta t$ haben, folgende Beziehung:

$$t_i = \frac{\Delta V_{k_i}}{\Delta F_{k_i}} \qquad (71).$$

Die Zugehörigkeit der k-ten Indikator-Partikel zur Gruppe jener Teilchen, die in der Zeit zwischen $t_i$ und $t_i+\Delta t$ ankommen, ist durch den zusätzlichen Index i bezeichnet. Der Anteil des Gesamt-System-Volumens $V_i$, der durch all diese $N(t_i)$ Indikator-Partikel zurückgelegt wird, kann durch folgende Beziehung beschrieben werden:

$$V_i = \sum_{k_i} t_i\cdot \Delta F_{k_i} = t_i\cdot \sum_{k_i} \Delta F_{k_i} \qquad (72).$$

Unter der Voraussetzung, daß im betrachteten System keine Stagnations-Punkte existieren, ist es offensichtlich, daß, wenn man die Teilvolumina $V_i$ über alle Zeiten $t_i$ von $t_o$ bis $\infty$ addiert, das Gesamt-System-Volumen erhalten werden muß:

$$V = \sum_{i} t_i \cdot \sum_{k_i} \Delta F_{k_i} \qquad (73).$$

Mit Hilfe analoger Überlegungen läßt sich auch das gesamte Flußvolumen bestimmen.

Für das Flußvolumen, mit dem sich all jene Partikel bewegen, die nach einer Passagezeit zwischen $t_i$ und $t_i+\Delta t$ den Registrationsort erreichen, gilt

bei ausreichend kleinem $\Delta t$

$$F_i = \sum_{k_i} \Delta F_{k_i} \tag{74}$$

und für das Gesamtflußvolumen

$$F = \sum_i F_i = \sum_i \sum_{k_i} \Delta F_{k_i} \tag{75}$$

Damit ergibt sich für den Quotienten aus System- und Zeitvolumen

$$\frac{V}{F} = \frac{\sum_i t_i \sum_{k_i} \Delta F_{k_i}}{\sum_i \sum_{k_i} \Delta F_{k_i}} \tag{76}$$

Bezeichnen wir weiterhin als $\Delta\bar{F}(t_i)$ das durchschnittliche Flußvolumen jener Indikatorpartikel, die zur gleichen Zeit $t_i$ die Kontrollfläche erreichen, dann kann entsprechend dem Satz über den Mittelwert geschrieben werden:

$$\Delta\bar{F}(t_i) = \frac{\sum_{k_i} \Delta F_{k_i}}{N(t_i)} \tag{77}$$

Substitution von (77) und (70) in (72) ergibt:

$$\begin{aligned} V_i &= t_i \cdot N(t_i) \cdot \Delta\bar{F}(t_i) \\ &= t_i \cdot \tilde{h}(t_i) \cdot \Delta t \cdot \Delta\bar{F}(t_i) \cdot N \end{aligned} \tag{78}$$

und

$$\begin{aligned} V = \sum_i V_i &= \sum_i t_i \cdot N(t_i) \cdot \Delta\bar{F}(t_i) \\ &= \sum_i t_i \cdot \tilde{h}(t_i) \cdot \Delta\bar{F}(t_i) \cdot \Delta t \cdot N, \end{aligned} \tag{79}$$

und für das Gesamt-Flußvolumen gilt

$$F = \sum_i \tilde{h}(t_i) \cdot \Delta\bar{F}(t_i) \cdot \Delta t \cdot N \qquad (80);$$

daraus folgt

$$\frac{V}{F} = \frac{\sum_i t_i \tilde{h}(t_i) \cdot \Delta\bar{F}(t_i) \cdot \Delta t}{\sum_i \tilde{h}(t_i) \cdot \Delta F(t_i) \cdot \Delta t} \qquad (81).$$

Wählt man den Applikations-Querschnitt $S_o$ im Rohr, dann ist offensichtlich, daß der Geschwindigkeits-Vektor $\bar{w}_{ok}$ in diesem Bereich nur eine achsiale Komponente besitzt. Bezeichnet man diese Komponente als $v_o$, dann gilt nach (68):

$$\Delta F_k = v_{ok} \cdot \Delta S_o \qquad (82);$$

Entsprechend zu (77) kann auch für alle Indikator-Partikel, die die Registrationsfläche in der Zeit zwischen $t_i$ und $t_i+\Delta t$ passieren, die durchschnittliche Geschwindigkeit $\bar{v}_o(t_i)$ wie folgt definiert werden:

$$\bar{v}_o(t_i) = \frac{\sum_{k_i} v_{ok_i}}{N(t_i)} \qquad (83)$$

und

$$\Delta\bar{F}(t_i) = \frac{\sum_{k_i} v_{ok_i} \cdot \Delta S_o}{N(t_i)} = \Delta S_o \cdot \bar{v}_o(t_i) \qquad (84).$$

Einsetzen von (79) und (80) ergibt dann:

$$F = \sum_i \tilde{h}(t_i) \cdot \Delta t \cdot N \cdot \Delta S_o \cdot \bar{v}_o(t_i) \qquad (85);$$

Nach dem Übergang $\Delta t \to 0$ geht die Integralsumme in das Integral

$$F = N \cdot \Delta S_o \cdot \int_0^\infty v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt$$
$$= S_o \cdot \int_0^\infty v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt \qquad (86).$$

d.h.,

$$\frac{F}{S_o} = \int_0^\infty v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt. \qquad (87).$$

Da der Quotient $\frac{F}{S_o}$ per definitionem der mittleren Geschwindigkeit im Applikationsquerschnitt $\bar{v}_{omit}$ entspricht, gilt:

$$\bar{v}_{omit} = \int_0^\infty v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt \qquad (88).$$

Analog kann (81) umgeformt werden. Substitution von (84) in (81) führt zu der Beziehung:

$$\frac{V}{F} = \frac{\Delta S_o \sum_i t_i \cdot \tilde{h}(t_i) \cdot \bar{v}_o(t_i) \cdot \Delta t}{\Delta S_o \sum_i \tilde{h}(t_i) \cdot \bar{v}_o(t_i) \cdot \Delta t} \qquad (89).$$

Nach einem Übergang $\Delta t \to 0$ gehen die Integralsummen in die Integrale über:

$$\frac{V}{F} = \frac{\int_0^\infty t \cdot v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt}{\int_0^\infty v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt} \qquad (90).$$

Dieser Ausdruck stellt die gesuchte Beziehung zwischen der Verteilungsfunktion h(t), der Geschwindigkeits-Verteilung im Applikations-Querschnitt und dem Quotienten $\frac{V}{F}$ dar. Es wird deutlich, daß, solange die Funktion $v_o(t)$ nicht bekannt ist, eine Zuordnung der Verteilung der Passagezeiten h(t) zu dem Quotienten $\frac{V}{F}$ nicht durchgeführt werden kann. Es gibt allerdings spezielle Fälle, in denen $v_o(t)$ bekannt ist. Diese Fälle sollen im folgenden diskutiert werden.

Als erstes sei ein System betrachtet, in dem sich alle Indikator-Partikel mit der gleichen Flußgeschwindigkeit $\Delta F_k$ bewegen, aber in dem die Volumina $\Delta V_k$ bzw. die Weglängen, die die einzelnen Indikator-Partikel passieren müssen, unterschiedlich sind (Abb. 16).

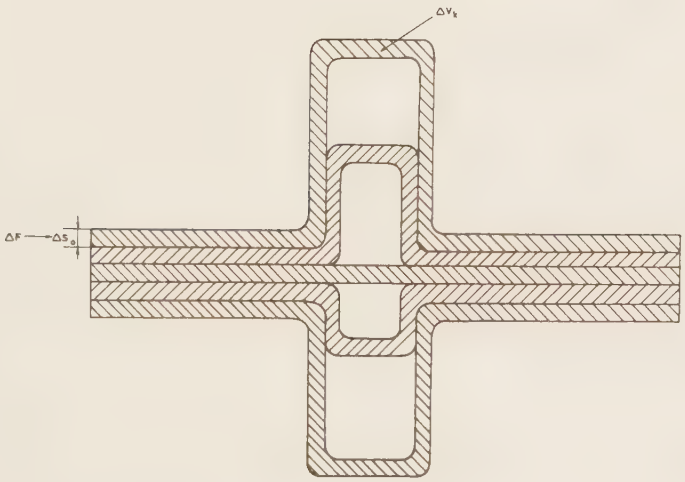



Abb. 16. (Erläuterung siehe Text)

D.h., hierbei gilt:

$$\Delta F_k = \Delta F = \text{Konst.} \tag{91}$$

und entsprechend (75)

$$\Delta V_k = \Delta F_k \cdot t_k = \text{Konst.} \cdot t_k \tag{92}.$$

Deshalb kann hierbei die Verteilung der Passagezeiten h(t) als Verteilung der elementaren Volumina betrachtet werden.

Entsprechend (83) gilt auch

$$\bar{v}_o(t_i) = v = \text{Konst.} \tag{93}$$

und deswegen kann auch (90) wie folgt geschrieben werden:

$$\frac{V}{F} = \frac{\bar{v}}{\bar{\nabla}} \cdot \frac{\int_0^\infty t \cdot h(t) \cdot dt}{\int_0^\infty h(t) \cdot dt} \tag{94}.$$

Daraus folgt, daß unter der Voraussetzung, daß die Flußgeschwindigkeit konstant ist, das erste Moment der Passagezeit-Verteilung - die sog. mittlere Transitzeit - dem Quotienten aus Segment- und Zeitvolumen direkt proportional ist.

Als zweites Beispiel sei der Fall betrachtet, daß die Flußgeschwindigkeit $\Delta F_k$ von Partikel zu Partikel unterschiedlich ist, daß aber alle Partikel während ihrer Passage durch das gegebene System das gleiche elementare Volumen $\Delta V_k$ passieren müssen, d.h.,

$$\Delta V_k = \Delta V = \text{Konst.} \tag{95}.$$

Dieser Fall entspricht den Verhältnissen, wie sie bei der laminaren Strömung einer realen Flüssigkeit durch Rohre vorliegen (Abb. 17).

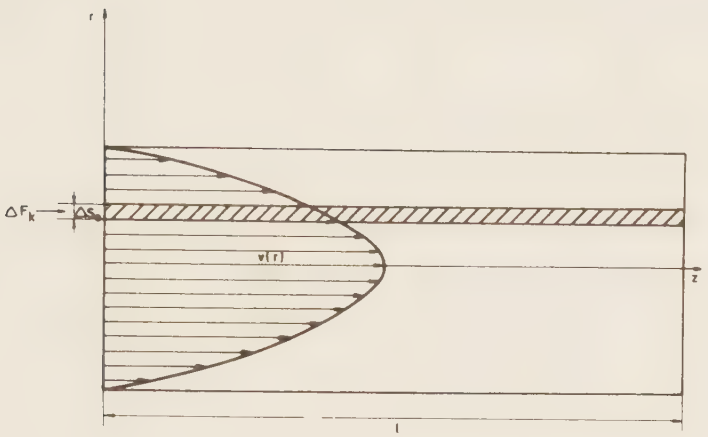



*Abb. 17. (Erläuterung siehe Text)*

Bezeichnet man mit l die Rohrlänge und mit $\Delta S_o$ das Element der Querschnittsfläche, das dem Querschnitt der Indikator-Partikel entspricht, dann gilt:

$$\Delta V_k = \Delta S_o \cdot l$$

und

$$\Delta F_k = v_{ok} \cdot \Delta S_o .$$

Nach Einsetzen ergibt sich:

$$\Delta F_k = \frac{\Delta V_k}{\bar{t}_k}$$

$$v_{k_i} = \frac{1}{\bar{t}_i} = \bar{v}_o(t_i) \qquad (96).$$

Die Beziehung (90) kann dann wie folgt geschrieben werden:

$$\frac{V}{F} = \frac{\int_0^\infty t \cdot v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt}{\int_0^\infty v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt} = \frac{\int_0^\infty t \cdot \frac{1}{t} \cdot h(t) \cdot dt}{\int_0^\infty \frac{1}{t} \cdot h(t) \cdot dt} =$$

$$= \frac{1 \cdot \int_0^\infty h(t) \cdot dt}{1 \cdot \int_0^\infty \cdot \frac{1}{t} \cdot h(t) \cdot dt} = \frac{1 \cdot \int_0^\infty h(t) \cdot dt}{\int_0^\infty v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt} = \frac{1}{\bar{v}_{omit}} .$$

Unter den angegebenen Voraussetzungen müssen somit nicht die Passagezeiten, sondern ihre reziproken Werte gemittelt werden. Berücksichtigt man, daß mittlere Transitzeit $\bar{t}$

$$\bar{t} = \int_0^\infty t \cdot h(t) \cdot dt \neq \frac{1}{\int_0^\infty \frac{1}{t} \cdot h(t) \cdot dt} , \qquad (97)$$

so wird es deutlich, daß in diesem Fall die mittleren Transitzeiten dem Quotienten $\frac{V}{F}$ nicht proportional sind.

Dieses Beispiel zeigt, daß die in der Literatur sehr häufig durchgeführte Zuordnung der mittleren Transitzeiten $\bar{t}$, wenn sie aus der Verteilung der Passagezeiten bestimmt ist, zu den Quotienten $\frac{V}{F}$ i.e. $\bar{t} = \frac{V}{F}$, in einfachen Rohren nicht möglich ist.

Experimente von Allen (1924) bestätigen völlig diese Feststellung. Allen hat die Indikator-Dilutions-Methode zur Volumenmessung in langen Rohrleitungen verwandt. Als Indikator wurde der strömenden Flüssigkeit Salz zugesetzt. In bestimmten Abständen vom Applikationsort wurden dann die Leitfähigkeits-Änderungen registriert und nachder Beziehung:

$$V = F \cdot \bar{t}$$

das Rohrvolumen errechnet. Allen konnte feststellen, daß das auf diese Weise ermittelte Systemvolumen mit dem Rohrvolumen, das bekannt war, nicht übereinstimmte (Zierler,1962)..

Als drittes Beispiel sollen die Verhältnisse in einem System analysiert werden, in dem eine reale Flüssigkeit durch ein Rohr mit sich änderndem Querschnitt fließt (Abb. 18).

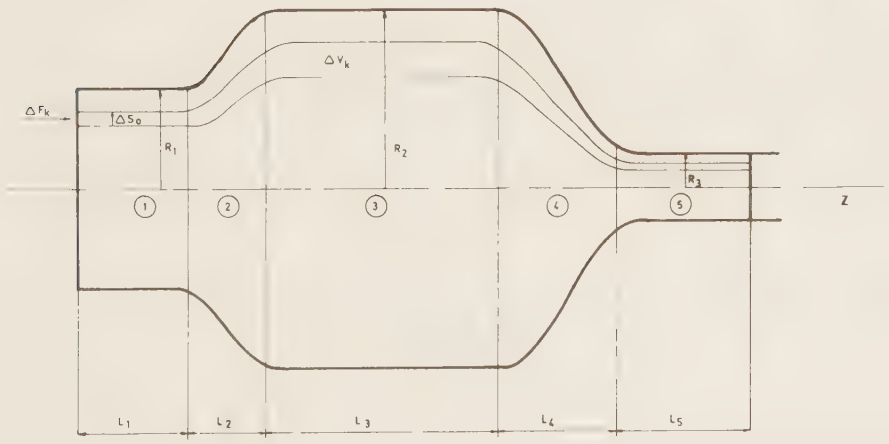



*Abb. 18. (Erläuterung siehe Text)*

Es handelt sich um einen rotationssymmetrischen Körper, der als aus 5 Teilen zusammengesetzt betrachtet werden kann (Abb. 4). Die Teile 1, 3 und 5 sind Rohre. Die Teile 2 und 4, die einen Diffusor bzw. Konfusor repräsentieren, sind Rotationssinusoide. Bezeichnen wir als h die r-Koordinate der Wand, dann gilt für die Projektion der Wand in die (r,z)-Ebene (siehe Abb. 18):

$$
\begin{aligned}
h &= R_1 && 0 < z \leqq L_1 \\
h &= \frac{R_1+R_2}{2} + \frac{R_2-R_1}{2} \sin\left[\frac{\pi}{L_2}(z-L_1) - \frac{\pi}{2}\right] && L_1 < z \leqq \sum_1^2 L_i \\
h &= R_2 && \sum_1^2 L_i < z \leqq \sum_1^3 L_i \qquad (98) \\
h &= \frac{R_2+R_3}{2} + \frac{R_2-R_3}{2} \sin\left[\frac{\pi}{L_4}(z-\sum_1^3 L_i) + \frac{\pi}{2}\right] && \sum_1^3 L_i < z \leqq \sum_1^4 L_i \\
h &= R_3 && \sum_1^4 L_i < z \leqq \sum_1^5 L_i ,
\end{aligned}
$$

wobei

$$L = \sum_1^5 L_i \qquad (99).$$

Wie in Anhang I gezeigt wird, sind auch in diesem Falle die Elementarvolumina $\Delta V_k$, die die einzelnen Indikatorpartikel während ihrer Passage durch das System passieren müssen, alle gleich. Daraus folgt, daß

$$\Delta F_k = \frac{\Delta V_k}{t_k} = \frac{\Delta V}{t_k} .$$

Entsprechend (78) gilt dann

$$\Delta F_k = \Delta S_o \cdot v_{ok} = \Delta V \frac{1}{t_k} ,$$

d.h.,

$$v_{ok} = \frac{\Delta V}{\Delta S_o} \cdot \frac{1}{t_k} = \nabla_o(t_k) \qquad (100).$$

Aufgrund von (100) kann die Beziehung (90) wie folgt geschrieben werden:

$$\frac{V}{F} = \frac{\frac{\Delta V}{\Delta S_o}}{\frac{\Delta V}{\Delta S_o}} \cdot \frac{\int_0^\infty t \cdot \frac{1}{t} \cdot h(t) \cdot dt}{\int_0^\infty \frac{1}{t} \cdot h(t) \cdot dt} = \frac{\int_0^\infty h(t) \cdot dt}{\int_0^\infty \frac{1}{t} \cdot h(t) \cdot dt} =$$

$$= \frac{\Delta V}{\Delta S_o} \cdot \frac{\int_0^\infty h(t) \cdot dt}{\int_0^\infty v(t) \cdot h(t) \cdot dt} = \frac{\Delta V}{\Delta S_o \cdot v_{omit}} \qquad (101).$$

Ähnlich wie das vorherige Beispiel zeigt auch dieser Fall, daß bei Bestimmung des Quotienten $\frac{V}{F}$ nicht die Transitzeiten, sondern ihre reziproken Werte gemittelt werden müssen, d.h., auch in dem hier gewählten System darf die mittlere Transitzeit nicht als Parameter für den Quotienten aus Segment- und Zeitvolumen angesehen werden.

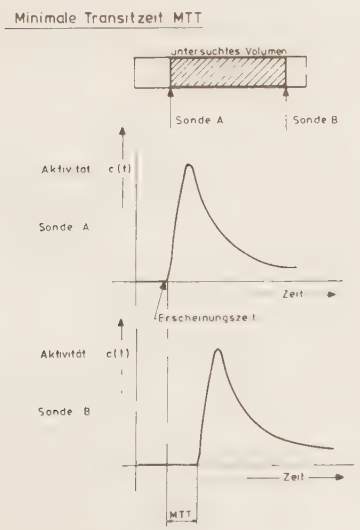



*Abb. 19. Schema zur Definition der minimalen Transitzeiten*

Bestimmt man statt der mittleren Transitzeit die minimalen Transitzeiten MTT, die als Differenzen der Erscheinungszeiten definiert sind (siehe Abb. 19), dann zeigt eine nähere Betrachtung der Beziehung (101), daß in dem gewählten System die MTTs als Ausdruck für den Quotienten $\frac{V}{F}$ angesehen werden können.

Um dies zu demonstrieren, muß zuerst die Formel (101) modifiziert werden. Berücksichtigt man, daß der Definition entsprechend

$$\int_0^\infty h(t) \cdot dt = 1 \text{ ist,} \tag{102}$$

ist es möglich, aufgrund (100) die Beziehung (101) wie folgt auszudrücken:

$$\frac{V}{F} = \frac{\Delta V}{\Delta S_o} \cdot \frac{1}{\int_0^\infty v_o(t) \cdot h(t) \cdot dt} \tag{103};$$

aufgrund (101) gilt weiterhin

$$\frac{V}{F} = \frac{\Delta V}{\Delta S_o \cdot v_{omit}} \tag{104},$$

wobei $v_{omit}$ die mittlere Geschwindigkeit im Applikationsquerschnitt ist.

Wie bekannt, steht bei allen Strömungen die mittlere Geschwindigkeit in einem konstanten Verhältnis zur maximalen Geschwindigkeit. Das heißt, es gilt:

$$v_{omax} = \text{Konst} \cdot v_{omit} \tag{105}.$$

Daraus folgt

$$\frac{V}{F} = \frac{1}{\text{Konst}} \cdot \frac{\Delta V}{\Delta S_o \cdot v_{omax}} \qquad (106).$$

Unter Berücksichtigung von (71), (82) und (106) kann deshalb geschrieben werden:

$$\frac{V}{F} = \frac{1}{\text{Konst}} \quad \frac{\Delta V}{\Delta F_{max}} = \frac{1}{\text{Konst}} \cdot t_{min} \qquad (107).$$

Hierbei ist $t_{kmin}$ die minimale Passagezeit.

Daraus folgt, daß bei der Interpretation der Indikator-Dilutions-Kurven in Systemen, die dem Rohr oder dem erweiterten Rohr entsprechen, der Quotient $\frac{V}{F}$ eindeutig der minimalen Transitzeit zugeordnet werden kann.

## 6. EINFLUSS DER INJEKTIONSDAUER UND DER GRÖSSE DES REGISTRIERBEREICHS AUF DIE ENTWICKLUNG DER INDIKATOR-DILUTIONS-KURVE

Wie aus den Erläuterungen in Teil 3 hervorgeht, können schon bei idealisierten Bedingungen, wie eine unendlich kurze Applikationsdauer und unendlich dünne Breite des Registrierbereichs, je nach Wahl der Applikations- und Registrationsarten in ein- und demselben Rohrsystem drei unterschiedliche Funktionen erhalten werden, die die Indikator-Dilutions-Kurve beschreiben. Es kann eine lineare, $(1/t)$, eine quadratische $(1/t^2)$ oder eine kubische $(1/t^3)$ Abhängigkeit erhalten werden (siehe Tab. I). Diese Tatsache muß stets bei der Interpretation der Indikator-Dilutions-Kurve berücksichtigt werden. Sie macht deutlich, daß die häufig gemachte Annahme (ZIERLER, 1962), daß die Indikator-Dilutions-Kurve die Verteilung der Indikator-Passagezeiten wiedergibt, nicht immer gültig ist.

Da in einem realen Experiment weder die Injektonsdauer unendlich kurz noch die Breite des Registrierbereichs unendlich dünn sein können, müssen neben den oben erwähnten Einflüssen auch die Injektionsdauer und Größe des Registrierbereichs bei der Interpretation der Indikator-Dilutions-Kurve berücksichtigt werden.

Bei der Analyse der Einflüsse der Applikationsdauer und der Größe des Registrierbereichs auf den Verlauf der Indikator-Dilutions-Kurve sind wir von einem Rohrmodell ausgegangen. Es wurde vorausgesetzt, daß es sich bei der Indikator-Applikation um eine Flußmarkierung und bei der Registration um die Messung der mittleren Querschnittskonzentration handelt. Diese Kombination der Markierung und Registrierarten wurde deshalb gewählt, da sie die tatsächlichen Meßbedingungen, die bei der Durchführung radioakrdiographischer Messungen existieren, am ehesten approximiert.

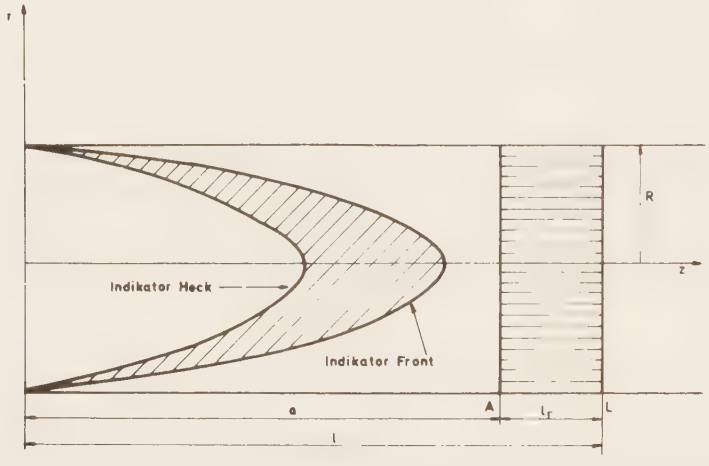



Abb. 20. *Schema zur Berechnung des Einflusses des Registrierbereichs auf die Entwicklung der Indikator-Dilutions-Kurve. Die horizontal schraffierte Fläche repräsentiert das Sondenblickfeld, die schräg schraffierte Fläche entspricht der Verteilung des Indikators in der untersuchten Flüssigkeit*

In Abb. 20, wo das betrachtete System dargestellt ist, bedeutet die horizonta schraffierte Fläche das Sondenblickfeld. In dieser Abbildung ist weiterhin der Rohrradius als R, die Rohrlänge als l und die Breite des Sondenblickfeldes als $l_r$ bezeichnet. Wie schon oben erwähnt wurde, bedeutet die Flußmarkierung solch eine Situation, in der die gesamte Indikatormenge im markierten Volumen homogen verteilt ist. Auch hier gilt, daß das Volumen, das im Zeitintervall von 0 bis $\tau$ markiert wurde, stets zwischen zwei Rotationsparaboloiden eingeschlossen bleibt. Für die weitere Diskussion ist es günstig, den Rotationsparaboloid, der durch jene Partikel, die zur Zeit $t = 0$ markiert wurden, gebildet wird, als "Indikator-Front" (siehe Abb. 20) und den Paraboloiden, der

durch jene Indikator-Partikel gebildet wird, die erst zur Zeit $\tau$ markiert sind, als "Indikator-Heck" zu bezeichnen. Unter der Voraussetzung, daß die Geschwindigkeit der wandanliegenden Indikator-Partikel gleich Null ist, die getroffen werden muß, weil durch das angewandte Isotop das Plasma und nicht die Blutzellen markiert sind, kann die Indikator-Front durch folgende Beziehung charakterisiert werden. Es gilt:

$$Z_f(r,t) = t \cdot v(r) = t \cdot \frac{2F}{\pi R^2} \cdot (1 - \frac{r^2}{R^2}) \qquad (108)$$

und deshalb

$$r_f(z,t) = R \cdot \sqrt{1 - \frac{Z \cdot \pi R^2}{2F \cdot t}} \qquad \text{für } 0 < z < \frac{2F \cdot t}{\pi R^2} \qquad (109)$$

$$r_f(z,t) = 0 \qquad z > \frac{2F \cdot t}{\pi R^2} \quad .$$

Hierbei ist

$$Z_{fmax} = \frac{2F \cdot t}{\pi R^2}$$

die Position der Indikator-Front-Spitze. Ähnlich gilt für das Indikator-Heck

$$r_h(z,t) = R \cdot \sqrt{1 - \frac{Z \cdot \pi R^2}{2F(t-\tau)}}$$

$$r_h(z,t) = 0 \qquad Z > \frac{2F(t-\tau)}{\pi R^2} \qquad (110).$$

Die Zeit, die die schnellsten Indikator-Partikel benötigen, um den Querschnitt bei z=a zu erreichen, ist

$$t_{oa} = \frac{a}{v_{max}} \quad . \tag{111}$$

Die entsprechende Zeit, die die gleiche Partikel bis zum Erreichen der l-Grenze braucht, ist dann

$$t_{ol} = \frac{l}{v_{max}} \tag{112},$$

wobei

$$v_{max} = \frac{2F}{\pi R^2} \tag{113}.$$

Da, wie schon oben erwähnt wurde, bei der Flußmarkierung die Konzentration

$$\mu = \frac{q}{F\tau} \tag{114}$$

in dem gesamten markierten Volumen gleich ist, kann bei den Berechnungen der sich im Registrierbereich befindlichen Indikatormenge i(t) davon ausgegangen werden, daß sie zu dem im Sondenblickfeld sich befindlichen Volumen der markierten Flüssigkeit proportional ist.

Für die Beschreibung der Funktion i(t) müssen zwei Fälle unterschieden werden:

1. $t_{ol} - t_{oa} < \tau$

2. $t_{ol} - t_{oa} > \tau$ (115).

Es kann gezeigt werden, daß für den ersten Fall gilt:

für $0 < t < t_{oa}$

$$i(t) = 0$$

für $t_{oa} < t < t_{ol}$

$$i(t) = \mu \cdot F \cdot (t-t_{oa}) \left( 2- \frac{t+t_{oa}}{t} \right)$$

$$= \mu \cdot \frac{V_k}{2} \frac{t-t_{oa}}{t_{ol}-t_{oa}} \left(2- \frac{t+t_{oa}}{t} \right) \qquad (116)$$

für $t_{ol} < t < t_{oa} + \tau$

$$i(t) = \mu \cdot F (t_{ol}-t_{oa}) \left(2- \frac{t_{ol}+t_{oa}}{t} \right)$$

$$= \mu \cdot \frac{V_k}{2} \left(2- \frac{t_{ol}+t_{oa}}{t} \right)$$

für $t_{oa}+\tau < t < t_{ol}+\tau$

$$i(t) = \mu \cdot F \left[ (t_{ol}-t_{oa}) \left(2- \frac{t_{ol}+t_{oa}}{t}\right) - \right.$$

$$\left. - (t-\tau-t_{oa}) \left(2- \frac{t-\tau+t_{oa}}{t-\tau} \right) \right] =$$

$$= \mu \cdot \frac{V_k}{2} \left[ \left(2- \frac{t_{ol}+t_{oa}}{t}\right) - \frac{t-\tau-t_{oa}}{t_{ol}-t_{oa}} \left(2- \frac{t-\tau+t_{oa}}{t-\tau} \right) \right]$$

für $t_{ol} + \tau < t$

$$i(t) = \mu \cdot F(t_{ol}^2 - t_{oa}^2)\left(\frac{1}{t-\tau} - \frac{1}{t}\right) =$$

$$= \mu \frac{V_k}{2}(t_{ol} + t_{oa})\left(\frac{1}{t-\tau} - \frac{1}{t}\right)$$

Für den zweiten Fall gilt:

für $0 < t < t_{oa}$

$$i(t) = 0$$

für $t_{oa} < t < t_{oa} + \tau$

$$i(t) = \mu \cdot F \cdot (t - t_{oa})\left(2 - \frac{t + t_{oa}}{t}\right) \qquad (117)$$

für $t_{oa} + \tau < t < t_{ol}$

$$i(t) = \mu \cdot F \left[ (t - t_{oa})\left(2 - \frac{t + t_{oa}}{t}\right) - (t - \tau - t_{oa}) \cdot \right.$$

$$\left. \cdot \left(2 - \frac{t - \tau + t_{oa}}{t - \tau}\right)\right]$$

für $t_{oL} < t < t_{ol} + \tau$

$$i(t) = \mu \cdot F \left[ (t_{ol} - t_{oa})\left(2 - \frac{t_{ol} + t_{oa}}{t}\right) - \right.$$

$$\left. - (t - \tau - t_{oa})\left(2 - \frac{t - \tau + t_{oa}}{t - \tau}\right)\right]$$

für $t_{o1} + \tau < t$

$$i(t) = \mu \cdot F \cdot (t_{o1}^2 - t_{oa}^2) \cdot \left( \frac{1}{t-\tau} - \frac{1}{t} \right)$$

In den oben beschrieben Fällen bezeichnet $V_k$ das von dem Kristall gesehene Flüssigkeits-Volumen. Es gilt:

$$V_k = \pi R^2 \cdot (1-a).$$

Aus den Beziehungen (116) und (117) geht hervor, daß in dem betrachteten Modell die Indikator-Dilutions-Kurve durch die Zeiten $t_{o1}$, $t_{oa}$ und $\tau$ bis auf eine Konstante eindeutig determiniert ist.

Hierbei bedeutet:

$t_{oa} = \frac{V_{System}}{2F}$ = Erscheinungszeit

$t_{o1} - t_{oa} = \frac{V_{Kristall}}{2F}$ = Passagezeit, die der schnellste Partikel für eine Passage durch das Kristallblickfeld benötigt

und

$\tau$ = Injektionsdauer (118)

Da die obere Hohlvene dem betrachteten System entspricht, die erwähnten Zeiten extern einfach meßbar sind und bei der externen Messung der radioaktiven Isotopen die mittlere Querschnittskonzentration ermittelt wird, ist es möglich, die abgeleiteten Beziehungen experimentell zu prüfen. Die erhaltenen Resultate sind in (Abb. 21 ) dargestellt. (Experimentdurchführung siehe Anhang IV ).

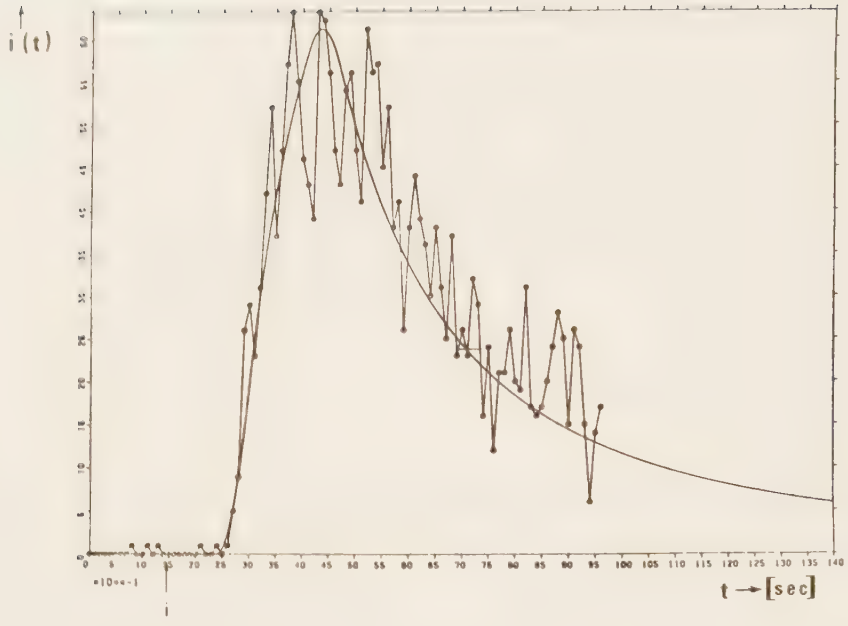



*Abb. 21. Vergleich der nach (116) berechneten Indikator-Dilutions-Kurve (durchgezogene Linie) mit experimentell gewonnenen Daten (gebrochene Linie) (Vyska (1974))*

Eine Betrachtung der Beziehungen (118) zeigt, daß diese Parameter durch 4 Größen determiniert sind. Während zwei dieser Größen

$V_S$ - Rohrvolumen - $\pi R^2 \cdot a$

und

F - mittleres Flußvolumen

als systemeigene Größen betrachtet werden können, sind die restlichen zwei

$\tau$ - Injektionsdauer

und

$V_k$ - Anteil des Rohrvolumens, das sich im Kristallblickfeld befindet - $\pi R^2(1-a)$

durch die Meßanordnung determiniert.

Weil bei der Interpretation der Indikator-Dilutions-Kurven üblicherweise Parameter gewählt werden (Peakzeit, mittlere Transitzeit), die gerade durch die Form der Indikator-Dilutions-Kurve determiniert sind, ist es von großem Interesse zu analysieren, wie weit sich jeder der 4 oben genannten Parameter an der Gestaltung der Indikator-Dilutions-Kurve beteiligt.

Bei einer Studie, die zur Beantwortung dieser Frage dienen sollte, wurden mit Hilfe der Beziehungen (116) vier Gruppen der Indikator-Dilutions-Kurve berechnet und geplottet. Alle Kurven, die zu einer Gruppe gehören, unterscheiden sich in einem der 4 Parameter ($V_S$, $V_k$, F oder $\tau$).Die restlichen 3Parameter blieben jeweils innerhalb einer Gruppe unverändert. Um die Vergleichbarkeit der einzelnen Gruppen untereinander zu gewährleisten, beinhaltet jede Gruppe die sog. Vergleichs-Kurve, die überall gleich ist und in den Abbildungen durch eine dicke Linie gekennzeichnet wird. Die Parameter ($V_S$, $V_k$, $\tau$, F) der Vergleichs-Kurve sind so gewählt,daß sie den durchschnittlichen Werten entsprechen, wie sie bei einer Normalperson in der oberen Hohlvene und bei üblichen Meßanordnungen zu erwarten sind (VYSKA 1976).

Die erste Gruppe der Kurven, die in Abb. 22 dargestellt ist, entsteht, wenn der erste systemeigene Parameter-Systemvolumen $V_S$ - variiert ist.

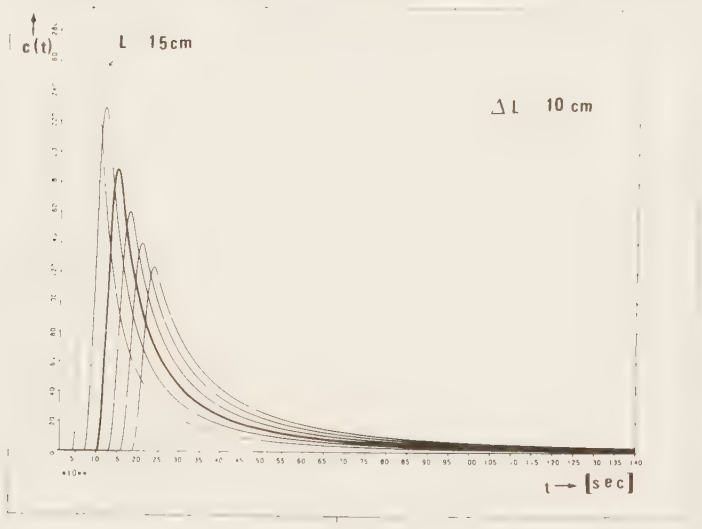
Weil die Volumen-Veränderungen sowohl durch die Rohrlänge L, als auch durch den Rohr-Radius R erreicht werden können, sind in Abb. 22 die beiden Möglichkeiten getrennt dargestellt.

Während in Abb. 22a die Veränderungen in der Indikator-Dilutions-Kurve dargestellt sind, die durch die Rohrlänge - Variation bedingten System-Volumen-Veränderungen hervorgerufen worden sind, sind in Abb. 22b die Indikator-Dilutions-Kurve -Veränderungen ersichtlich, die die Konsequenz einer Variation des Rohrradius R sind. Je weiter rechts die dargestellten Kurven liegen, desto größer war die der Berechnung zugrunde liegende Rohrlänge bzw. der Rohrradius.

Abhängigkeit der Indikator-Dilutions-Kurve von der Variation des System-Volumens

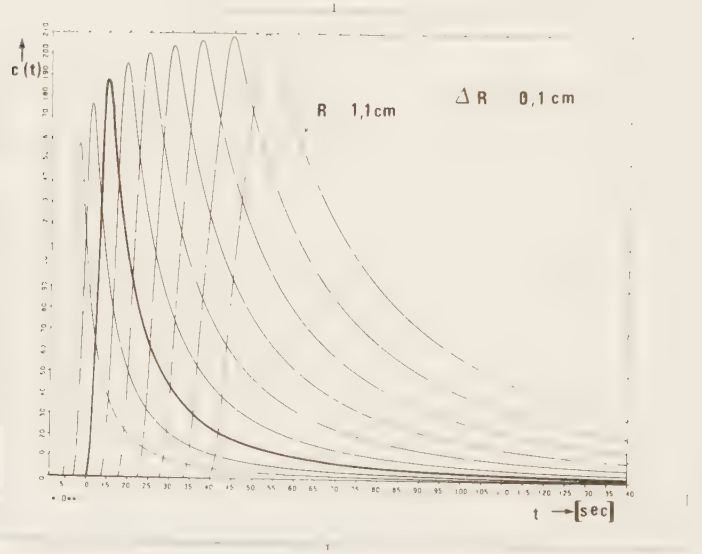
a) Einfluß der Variation der Rohrlänge L

(Variationsbreite L=15-65cm, ΔL=10cm)




b) Einfluß der Variation des Rohrradius R

(Variationsbreite R = 0,3-1,1cm, ΔR=0,1cm)




Grundparameter:

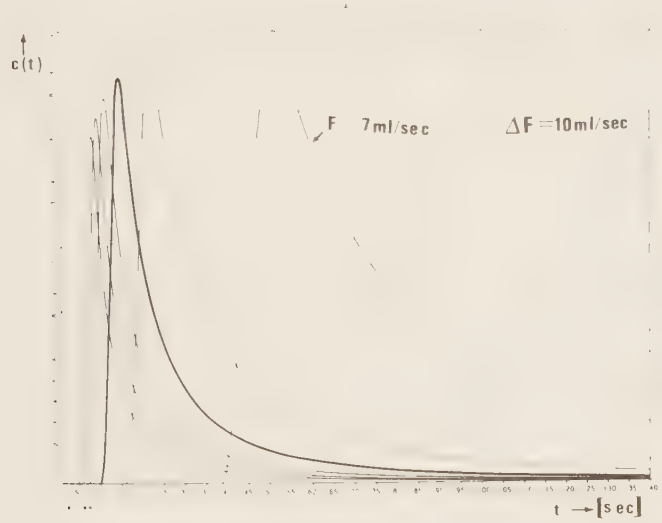
| | | | |
|---|---|---|---|
| Flußvolumen | F = 27ml/sec | Kristallbreite | $L_K$ = 10 cm |
| Rohrlänge | L = 35cm | Injektionsdauer | $\tau$ = 0,3 sec |
| Rohrradius | R = 0,7cm | | |

Abb. 22.

In Abbildung 23 sind Kurven demonstriert, die man erhält, wenn lediglich der zweite systemeigene Parameter, das Flußvolumen - F - , variiert ist. Hierbei ist eine Verschiebung der Kurven nach rechts gleichbedeutend mit einer Abnahme der Flußvolumina.

Abhängigkeit der Indikator-Dilutions-Kurve von der Variation des Flußvolumens F.

(Variationsbreite F=7-57 ml/sec, ΔF = 10 ml/sec)




Grundparameter:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Flußvolumen | F = 27 ml/sec | Kristallbreite | $L_k$ = 10 cm |
| Rohrlänge | L = 35 cm | Injektionsdauer | $\tau$ = 0,3 sec |
| Rohrradius | R = 0,7 cm | | |

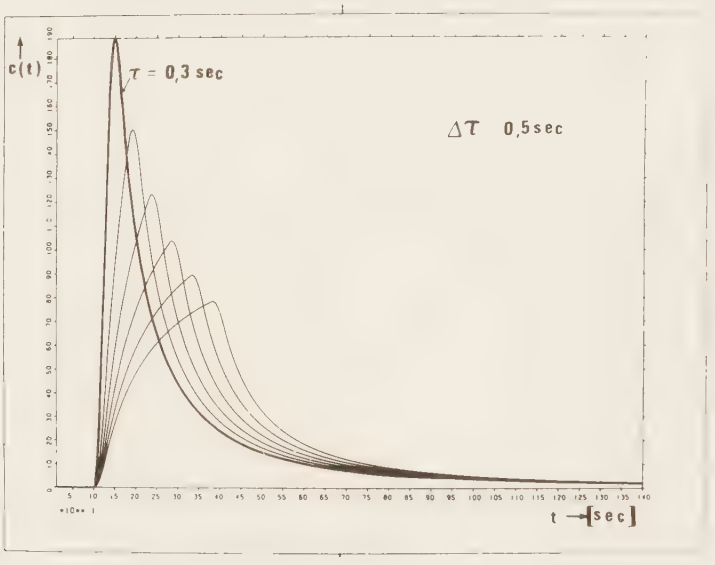
Abb. 23

Die beiden oben erwähnten Beispiele zeigen, daß sowohl die Variationen von $V_s$ als auch die von F zu eindeutigen Veränderungen aller derjenigen Zeiten führen, die bei Analysen der Indikator-Dilutions-Kurve als Parameter benutzt werden (Erscheinungszeit, Gipfelzeit und mittlere Transitzeit).
Diese Situation ändert sich grundsätzlich, wenn statt systemeigener Parameter, die durch die Meßanordnung determinierten Parameter $\tau$ bzw. $V_k$ variiert werden. In Abbildung 24a sind jene Veränderungen der Indikator-Dilutions-Kurve dargestellt, die durch eine Variation der Injektionsdauer bedingt sind. Die Veränderungen, die eine Variation des Kristall-Blickfeldes nach sich zieht, sind in der Abbildung 24b demonstriert. Dabei bedeutet eine Kurvenverschiebung nach rechts die Zunahme der Injektionsdauer bzw. die Vergrößerung der Breite des Kristall-Blickfeldes.

## Abhängigkeit der Indikator-Dilutions-Kurve von der Variation systemfremder Parameter

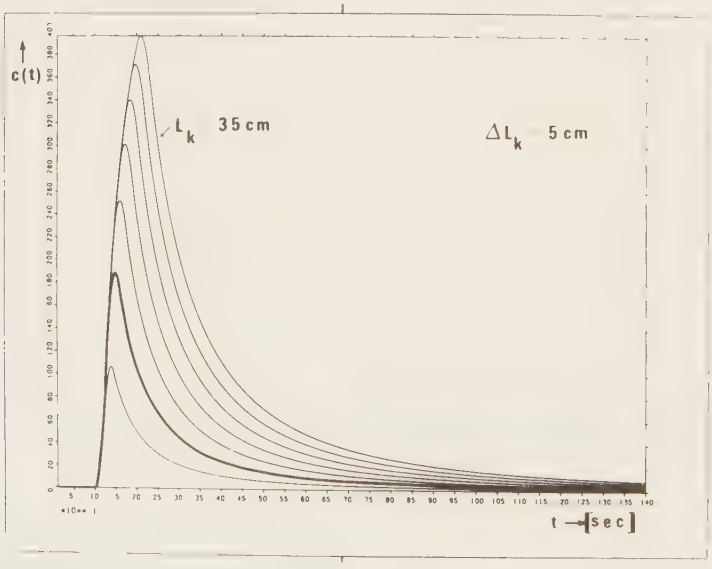
### a) Abhängigkeit der Indikator-Dilutions-Kurve von der Injektionsdauer $\tau$

(Variationsbreite $\tau = 0{,}3 - 2{,}8$ sec, $\Delta\tau = 0{,}5$ sec)




### b) Abhängigkeit der Indikator-Dilutions-Kurve von der Kristallbreite $L_k$

(Variationsbreite $L_k = 5 - 35$cm, $\Delta L_k = 5$ cm)




**Grundparameter:**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Flußvolumen | F = 27ml/sec | Kristallbreite | $L_k = 10$ cm |
| Rohrlänge | L = 35 cm | Injektionsdauer | $\tau = 0{,}3$ sec |
| Rohrradius | R = 0,7 cm | | |

Abb. 24

Aus diesen Abbildungen geht hervor, daß im Gegensatz zu den Erscheinungszeiten, die hierbei unverändert bleiben, als Folge der Variation der durch die Meßanordnung determinierten Parameter $\tau$ und $V_k$ die Gipfelzeiten sich in nicht vernachlässigbarem Ausmaß ändern. Diese starke Abhängigkeit der Gipfelzeiten von der Injektionsdauer und von der Breite des Sondenblickfeldes kann vor allem bei Messungen in kleinen Abschnitten des Kreislaufs dazu führen, daß ein Vergleich der Gipfelzeiten mehr Information über die Variation in der eigenen Meßanordnung liefert als über die Veränderungen im Kreislaufabschnitt selbst.

Eine nähere Analyse der Beziehungen (116) und (117) zeigte weiterhin, daß auch die mittleren Transitzeiten, wenn sie aufgrund der Indikator-Dilutions-Kurven, die nach der Flußmarkierung über dem Thorax extern registriert worden sind, determiniert sind, in keiner Beziehung zur Relation $\frac{V}{F}$ stehen. Eine Lösung des Integrals, durch das die mittleren Transitzeiten definiert sind, i.e.

$$\bar{t} = \frac{\int_0^\infty t \cdot c(t) \cdot dt}{\int_0^\infty c(t) \cdot dt}$$

wobei c(t) durch die Beziehung (116) definiert ist, divergiert im gegebenen Fall. Das heißt, daß die mittlere Transitzeit je nachdem wieweit und wie exakt der Experimentator extrapoliert bzw. extrapolieren kann, jeden beliebigen Wert erreichen kann.

Abschließend soll noch demostriert werden, daß die Beziehungen (116) und (117) den Stewart-Hamilton'schen Formalismus

$$F = \frac{q}{\int_0^\infty c(t) \cdot dt}$$

erfüllen, was bedeutet, daß die Indikator-Dilutions-Kurven im betrachteten Fall für die Bestimmung von F angewandt werden dürfen. Hierzu bilden wir folgendes Integral

$$V_k \cdot \int_0^\infty c(t)\cdot dt = \int_0^\infty i(t)\cdot dt =$$

$$= V_k \frac{\mu}{2} \left[ \int_{t_{oa}}^{t_{ol}} \frac{t-t_{oa}}{t_{ol}-t_{oa}} \cdot \left(2- \frac{t+t_{oa}}{t}\right)\cdot dt + \int_{t_{ol}}^{t_{oa}+\tau} \left(2- \frac{t_{ol}+t_{oa}}{t}\right)\cdot dt + \right.$$

$$+ \int_{t_{oa}+\tau}^{t_{ol}+\tau} \left(\left(2- \frac{t_{ol}+t_{oa}}{t}\right) - \frac{t-\tau-t_{oa}}{t_{oL}-t_{oa}} \cdot \left(2- \frac{t-\tau+t_{oa}}{t-\tau}\right)\right)\cdot dt +$$

$$\left. + \int_{t_{ol}+\tau}^{\infty} (t_{ol}+t_{oa})\cdot \left(\frac{1}{t-\tau} - \frac{1}{t}\right)\cdot dt \right] =$$

$$= 2\,\mu\cdot\tau\cdot(t_{ol}-t_{oa})\cdot F \qquad (119).$$

Berücksichtigt man hierbei, daß während der Injektionsdauer von $\tau$ Sekunden ein Volumen $V_i$ markiert wird, gilt unter Berücksichtigung (28):

$$V_i = \pi \int_0^{\frac{2F\tau}{\pi R^2}} r^2\cdot dz = \pi\cdot R^2 \cdot \int_0^{\frac{2F\tau}{\pi R^2}} \left(1- \frac{z\pi R^2}{2F\tau}\right)\cdot dz = F\cdot\tau \qquad (120).$$

Wenn darüber hinaus wie stets bei der Flußmarkierung die Konzentration überall gleich ist, dann ist die gesamte applizierte Aktivität

$$q = \mu \cdot F \cdot \tau \qquad (121).$$

Daraus geht hervor, daß

$$\mu = \frac{q}{F \cdot \tau} \tag{122}$$

und damit gilt

$$\int_0^\infty c(t) \cdot dt = \frac{1}{V_k} \cdot \int_0^\infty i(t) \cdot dt = \frac{1}{V_k} \mu \cdot F \cdot 2 \cdot \tau \cdot (t_{ol} - t_{oa}) =$$

$$= \frac{q}{V_k} \cdot 2 \cdot (t_{ol} - t_{oa}) \tag{123}.$$

Daraus folgt aufgrund von (112),(111)und (113)

$$\int_0^\infty c(t) \cdot dt = \frac{q}{V_k} \cdot 2 \cdot \frac{\pi R^2 \cdot (1-a)}{2F}$$

wobei

$$V_k = \pi R^2 \cdot (1-a) \tag{124}$$

und damit

$$\int_0^\infty c(t) \cdot dt = \frac{q}{F} \tag{125}.$$

Daraus folgt:

$$F = \frac{q}{\int_0^\infty c(t) \cdot dt} \tag{126}.$$

Dies bedeutet, daß der Stewart-Hamilton'sche Formalismus im gegebenen Fall erfüllt ist.

## 7. EINIGE THEORETISCHE ASPEKTE DER ANWENDUNG DER KLINISCHEN RADIOKARDIOGRAPHIE

Nachdem die Probleme der Indikator-Applikation und -Registration an Rohrmodellen diskutiert worden sind, sollen die dabei gewonnenen Erkenntnisse bei der Interpretation von radiokardiographischen Messungen verwertet werden. Vorher sind jedoch einige für die Indikatorbewegung innerhalb des Blutstromes spezifischen Aspekte zu diskutieren.

Es handelt sich vor allem um die Beobachtungen von Rossi (1953), der festgestellt hat, daß mit Ausnahme kleiner Geschwindigkeiten, wie sie in Venen vorkommen, bei denen die Geschwindigkeitsverteilung als parabolisch betrachtet werden kann, in allen anderen Blutgefäßen, in denen höhere Geschwindigkeiten herrschen oder in denen es zu einer Erweiterung kommt, bei Beibehaltung der schichtförmigen Blutbewegung mit einem starken Geschwindigkeits-Ausgleich gerechnet werden muß.

Rossis Interpretation entsprechend sind bei kleinen Geschwindigkeiten, wie sie in Venen vorkommen, die Bedingungen für eine stochastische Verteilung der Erythrozyten im gesamten Gefäß erfüllt, und deshalb ist auch die Viskosität über den ganzen Querschnitt gleich, was zur parabolischen Verteilung führt.

Bei höheren Flußgeschwindigkeiten zeigen demgegenüber die Erythrozyten eine starke Tendenz, sich in der Strommitte zu bewegen. Durch diese zur Gefäßmitte ausgerichtete Wanderung der Erythrozyten, die nach Whitmore (1960) durch Wandpulsationen und Gefäßquerschnitts-Änderungen noch gefördert wird, entsteht in den zentralen Schichten der Strömung eine Steigerung der Erythrozyten-Konzentration, die eine Erhöhung der Viskosität in diesen Schichten nach sich zieht. Als Folge dieser Viskositätsveränderung wird die Geschwindigkeitsverteilung zwischen den einzelnen Flüssigkeitsschichten ausgeglichener. In Übereinstimmung mit dieser Erklärung steht die Beobachtung von Rossi, daß unter diesen Bedingungen das Verhältnis der achsialen Geschwindigkeit zur mittleren Geschwindigkeit im Blut erheblich kleiner ist als die für Wasser ermittelte Relation von 2:1.

Nach Berechnungen von COULTER und PAPPENHEIMER (1949) kann für die Strömung des Blutes in großen Arterien dieses Verhältnis zwischen maximaler und mittlerer Geschwindigkeit(siehe Abb. 4) mit 1,25 - 1,3 abgeschätzt werden, d.h.:

$$k_1 = \frac{v_{max}}{v_{mit}} \doteq 1{,}25 \qquad (127)$$

In Gefäßen, in denen das Blut mit nur geringer Geschwindigkeit fließt und in denen die Bedingungen für eine stochastische Verteilung der Erythrozyten somit erfüllt sind (wie z.B. in Venen), beträgt die maximale Geschwindigkeit das Zweifache der mittleren Geschwindigkeit:

$$k_1 = \frac{v_{max}}{v_{mit}} = 2 \qquad (128)$$

Die korpuskulären Bestandteile des Blutes sind aber noch für weitere Effekte verantwortlich, die berücksichtigt werden müssen, wenn Indikator-Dilutions-Kurven nicht an vereinfachten hydrodynamischen Modellen, sondern im Rahmen radiokardiographischer Messungen beurteilt werden.

So zeigen die Arbeiten von DOW (1949), GROOM (1957), (Abb. 25), daß die Indikator-Dilutions-Kurven für Plasma und Erythrozyten zwar einen ähnlichen Verlauf haben, die Erscheinungszeit für Erythrozyten aber erheblich kürzer ist als für Plasma. In aufwendigen Experimenten konnte GROOM (1957) demonstrieren, daß sogar die gesamte Dilutions-Kurve, die bei markierten roten Blutkörperchen erhalten wird, in ihrem Verlauf früher liegt als die Plasmakurve. Dieser Effekt ist mit klassischen Vorstellungen der Hydrodynamik nicht erklärbar.

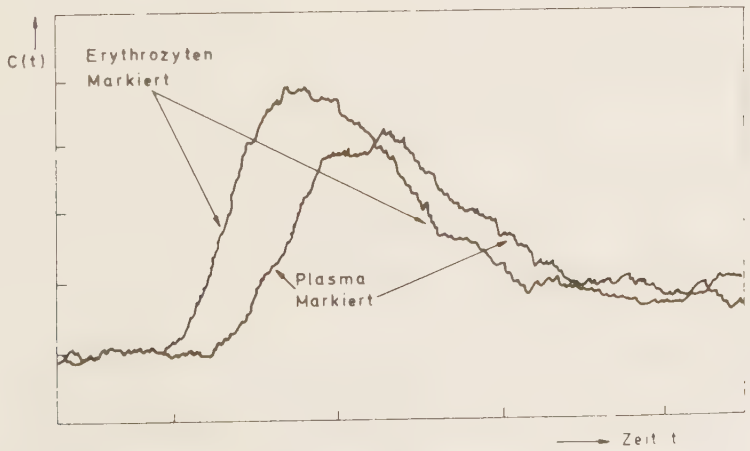



Abb. 25. *Indikator-Dilutions-Kurven bei Markierung des Plasmas bzw. bei Markierung der Erythrozyten (Groom, 1957)*

Entsprechend GROOM (1957) kann bei Strömungen, in denen es zur Ausbildung des Zentralkerns kommt, die Relation zwischen den nach Erythrozytenmarkierung und Plasmamarkierung ermittelten Erscheinungszeiten mit dem Wert 0,85 abgeschätzt werden:

$$k_2 = \frac{v_{max\ Plasma}}{v_{max\ Blut}} \doteq 0{,}85 \qquad (129).$$

Beziehung (128), die die Abhängigkeit zwischen den Quotienten $\frac{V}{F}$ (V = Systemvolumen, F = Flußvolumen) und der mittleren Geschwindigkeit $\bar{v}$ in einfachen Rohren wiedergibt, kann somit, wie folgt, geschrieben werden:

$$\frac{V}{F} = \frac{V}{S_o \cdot \bar{v}_{mit\ Blut}} = \frac{l \cdot S_o}{S_o \cdot v_{o\ max\ Plasma} \cdot k_1 \cdot k_2} = k_1 \cdot k_2 \cdot t_{min} \qquad (130)$$

Dabei bezeichnet l die Rohrlänge und $S_o$ die Fläche des Applikationsquerschnitts.

Unter Berücksichtigung von (127), (129) und (130) ergibt sich in Systemen, die der Strömung in erweiterten Rohren entsprechen, wenn eine Plasmamarkierung angewandt wird, für die Beziehung zwischen den Quotienten $\frac{V}{F}$ und den minimalen Transitzeiten folgende Relation:

$$\frac{V}{F} = 1{,}06 \cdot t_{min}.$$

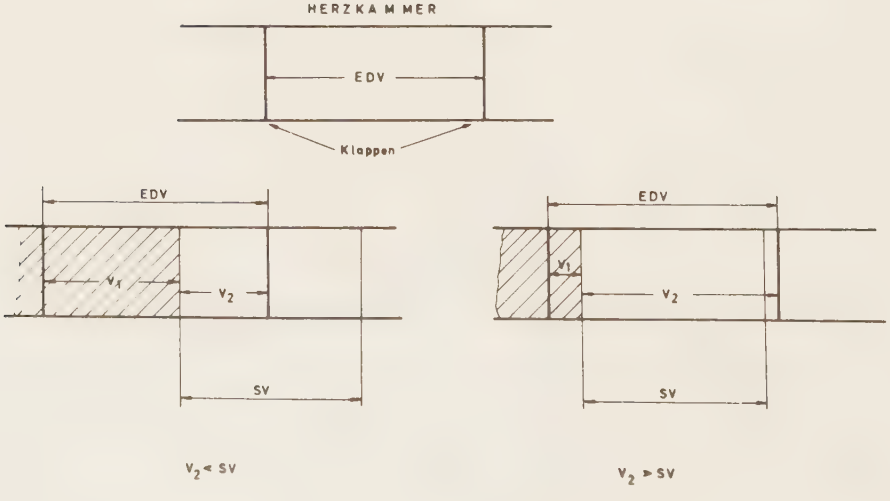



Abb. 26

Außer diesem Effekt müssen bei der Beurteilung der minimalen Transitzeiten im Herzen noch weitere Besonderheiten der Strömung in diesem Segment berücksichtigt werden. Es handelt sich vor allem um diejenigen Effekte, die durch die zyklische Öffnung und Schließung der Klappen bedingt sind. Bei der Diskussion dieser Frage sind wir von einem Rohr-Modell ausgegangen, wie es schematisch in Abb. 26 dargestellt ist.

Bei intaktem Klappenmechanismus kann davon ausgegangen werden, daß Indikator-Partikel nur während der Diastole in der Herzkammer erscheinen können. Der Beginn jeder Diastole, während der es zur Erscheinung des Indikators in der Herzkammer kommt, soll desweiteren als $t_o = 0$ bezeichnet werden. Der Indikator kann die Ebene der atrioventrikulären Klappe zu beliebigen Zeitpunkten während der Diastole passieren. Der Augenblick, in dem die erste Indikator-Partikel die Ebene der atrioventrikulären Klappe passiert hat, sei als $t_e$ bezeichnet. Diese Zeit ist dann der Beginn des Indikator-Aufenthalts in der Herzkammer. Der verbleibende Teil der Diastole $t_1$, der dem schnellsten Indikator-Partikel für seine Bewegung innerhalb der Herzkammer zur Verfügung steht, errechnet sich nach:

$$t_1 = t_d - t_e.$$

Unter Berücksichtigung, daß bei der Plasmamarkierung

$$V_{omit\ \ Blut} = V_{omax\ Blut} \cdot \frac{1}{1,25}$$

$$V_{omax\ Blut} = \frac{1}{0,85} \cdot V_{omax\ Plasma} \qquad (131)$$

d.h.,

$$V_{omitt\ Blut} = V_{omax\ plasma} \frac{1}{1,25 \cdot 0,85} = V_{omax\ plasma} \cdot 0,94$$

gilt entsprechend (130) für das Teilvolumen $V_1$, das zwischen der atrioventrikulären Klappenebene und der Querschnittsfläche

liegt, die die schnellste Indikatorpartikel zur Zeit $t_1$ erreicht hat, folgende Beziehung:

$$\frac{V_1}{F_d} = \frac{V_1}{v_{omitBlut} \cdot S_o} = \frac{V_1}{0{,}94 \cdot v_{omaxPlasma} \cdot S_o} = \frac{1}{0{,}94} \cdot t_{min} =$$

$$= \frac{1}{0{,}94} \cdot t_1 \simeq t_1 . \qquad (132)$$

Hierbei bezeichnet $F_D$ das diastolische Flußvolumen. Nimmt man in erster Näherung an, daß während der Diastole die Herzfüllung linear erfolgt, dann gilt für das diastolische Flußvolumen folgende Beziehung:

$$F_d = \frac{SV}{t_d} \qquad (133).$$

Hierbei bezeichnet $t_d$ Diastolendauer und SV das Schlagvolumen. Nach Substitution von(133) in(132)ergibt sich dann für das Volumen $V_1$, welches die zuerst eingetretene Indikatorpartikel zur Zeit $t_1$ erreicht hat, folgende Beziehung $V_1 = \frac{SV}{t_d} \cdot t_1$.

Das bedeutet, daß für $t_1$ gilt:

$$t_1 = \frac{V_1 \cdot t_d}{SV} \qquad (134).$$

Es ist offensichtlich, daß das Volumen $V_1$ den Anteil des enddiastolischen Volumens darstellt, der als bereits von schnellsten markierten Partikel "erfaßt" betrachtet werden kann. Bezeichnet man als EDV das enddiastolische Volumen, dann kann für das Volumen $V_2$, das die schnellste Indikatorpartikel in den nachfolgenden Herzaktionen innerhalb der Kammer noch erfassen muß, folgende Beziehung geschrieben werden:

$$V_2 = EDV - V_1 \qquad (135).$$

Da während der nachfolgenden Systole nur ein Volumen, das dem Schlagvolumen SV gleich ist, aus der Herzkammer ausgeworfen werden kann, müssen für die weiteren Überlegungen die beiden folgenden Fälle unterschieden werden:

$$1.)\quad V_2 < SV$$
$$2.)\quad V_2 > SV \qquad (136).$$

Betrachten wir zuerst den Fall, bei dem

$$V_2 < SV$$

ist. Hierbei wird die erste Indikator-Partikel die Herzkammer bereits während der nächsten Systole verlassen. Vorausgesetzt, daß auch während der Systole die Herzentleerung linear erfolgt, dann gilt für das systolische Flußvolumen $F_s$:

$$F_s = \frac{SV}{t_s} \qquad (137),$$

wobei $t_s$ die Systolendauer bezeichnet. Unter Berücksichtigung von (137) und (132) ist es offensichtlich, daß die Zeit $t_2$, die vergeht, bis die schnellste Indikator-Partikel die Kammer verläßt, durch folgende Beziehung determiniert wird:

$$t_2 = \frac{V_2}{F_s} = \frac{V_2 \cdot t_s}{SV} = \frac{EDV - V_1}{SV} \cdot t_s \qquad (138).$$

Somit gilt für die minimale Transitzeit, die die schnellste Indikator-Partikel für die Passage durch die gesamte Herzkammer benötigt, folgende Beziehung:

$$MTT = t_1 + t_2 \qquad (139),$$

d.h.,

$$MTT = \frac{V_1}{SV} \cdot t_d + \frac{EDV}{SV} \cdot t_s - \frac{V_1}{SV} \cdot t_s \qquad (140).$$

Daraus folgt, daß für die Ejektionsfraktion $\frac{SV}{EDV}$ geschrieben werden kann:

$$\frac{SV}{EDV} = \frac{t_s}{MTT + \frac{V_1}{SV} \cdot (t_s - t_d)} \qquad (141).$$

Ist dagegen

$$V_2 = EDV - V_1 \geqq SV,$$

dann kann der Inidkator während der nachfolgenden Systole und Diastole nur den Teil des Herzkammervolumens zurücklegen, der dem Schlagvolumen SV entspricht, d.h., daß in dem Zeitraum

$$t_1 + t_c$$

wobei $t_c$ die Zyklusdauer bezeichnet, der Indikator ein Volumen im Herzen erfassen kann, das durch folgende Beziehung gegeben ist:

$$V_1 + SV. \qquad (142)$$

Dies bedeutet, daß für das Volumen $V_2'$, das während der nachfolgenden Systole noch zu passieren ist, gilt:

$$V_2' = EDV - V_1 - SV \qquad (143).$$

Der Anteil der Systole $t_2'$, den der schnellste Indikator benötigt, um dieses Volumen zu passieren, ist hier durch folgende Beziehung gegeben:

$$t_2' = \frac{EDV - V_1 - SV}{SV} \cdot t_s = \frac{V_2'}{F_s} \qquad (144).$$

Somit errechnet sich in diesem Falle die minimale Transitzeit MTT, wie folgt:

$$MTT = t_1 + t_c + t_2' \qquad (145),$$

was nach Substitution von (134) und (144) in (145) ergibt:

$$MTT = \frac{EDV}{SV} \cdot t_s + \frac{V_1}{SV} \cdot (t_d - t_s) + t_d \qquad (146).$$

Falls die ventrikulären MTTs mehrere Herzzyklen umfassen, läßt sich aufgrund analoger Überlegungen schreiben:

$$MTT = \frac{EDV}{SV} \cdot t_s + n \cdot t_d + \frac{V_1}{SV} \cdot (t_d - t_s) \qquad (147),$$

wobei n = Anzahl der Herzzyklen, die im ventrikulären MTT beinhaltet sind, bedeutet. Aus der Beziehung (147) errechnet sich die Ejektionsfraktion wie folgt:

$$\frac{SV}{EDV} = \frac{t_s}{MTT - n \cdot t_d - \frac{V_1}{SV} (t_d - t_s)} \qquad (148).$$

Die rechte Seite der Gleichung (148) beinhaltet den Ausdruck

$$\frac{V_1}{SV} \cdot (t_d - t_s) \qquad (149),$$

der die stochastische Größe $V_1$ enthält. Diese ist analytisch nicht erfaßbar, deshalb muß sie abgeschätzt werden. Da offensichtlich stets $V_1 < SV$ ist, gilt auch

$$\frac{V_1}{SV} < 1 \qquad (150).$$

Theoretisch ergeben sich somit die Grenzen dieses Quotienten als 0 und 1. Durchschnittlich kann ein Wert von 0,5 erwartet werden. Die Unterschiede zwischen Systolen- und Diastolendauer ($t_d - t_s$) liegen nach Holzmann (1965) unter 0,2 Sekunden bei Herzfrequenzen zwischen 60 und 120. Innerhalb dieses Frequenzbereichs können also die Grenzen für die maximalen Schwankungen der Beziehung (149) mit 0,1 Sekunden abgeschätzt werden. Da dieser Wert im Bereich des technischen Meßfehlers liegt und da bei pathologischer Veränderung die MTT-Vergrößerung im Bereich von Sekunden liegt, ist (149) in erster Näherung verglichen mit MTTs vernachlässigbar. Berücksichtigt man die folgende von Holzmann (1965) experimentell ermittelte Beziehung für die Systolen-Dauer

$$t_s = 0{,}39 \cdot \sqrt{t_c} \qquad (151)$$

so ergibt sich für die Ejektionsfraktion folgende Beziehung:

$$\frac{SV}{EDV} = \frac{t_s}{MTT - n \cdot t_d} = \frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{enddiastolisches Volumen}} =$$

$$= \frac{0{,}39 \cdot \sqrt{60/f}}{MTT - n \cdot (60/f - 0{,}39 \cdot \sqrt{60/f})} \qquad (152).$$

Hierbei bezeichnet f die Herzfrequenz (1/Min.) und n die Anzahl der in MTT beinhalteten Herzzyklen.

Die Gültigkeit dieser Beziehung konnte experimentell bestätigt werden (SIGWART, 1975). Die simultane, jedoch von verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführte Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Abb. 27) an bisher etwa 40 Patienten ergab eine hochsignifikante Übereinstimmung zwischen cineangiographischer und isotopenangiographischer Messung. Die Abbildung 27 zeigt jedoch, daß die cineangiographisch erhaltenen Ejektionsfraktionen um etwa 8 % höher liegen als die aus den MTT-Messungen errechneten Werte. Für diese systematische Abweichung fehlt bis heute eine eindeutige Erklärung. Es ist jedoch bekannt, daß es bei der Cineangiographie zu einer meßtechnisch bedingten Überschätzung der zentralen Volumina kommt (GUYTON et al., 1973).

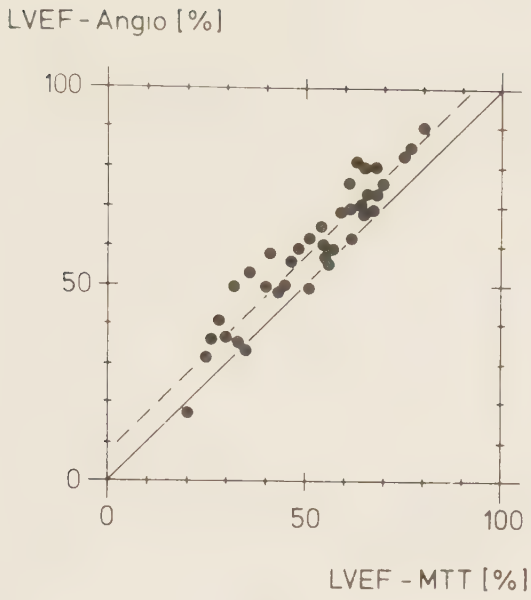



Abb. 27. Gegenüberstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktionen, die simultan angiokardiographisch ($LVEF_{angio}$) und aus minimalen Transitzeiten ($LVEF_{(MTT)}$) bei 40 Patienten bestimmt worden sind. (Sigwart et al., 1975)

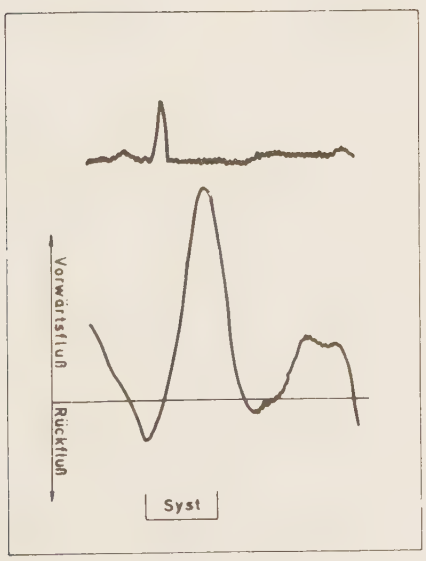



Abb. 28. Zeitlicher Verlauf der Vorhofsfüllung (Müller und Schillingford, 1955)

Die Formel für die Berechnung der Ejektionsfraktion mit Hilfe der minimalen Transitzeiten wurde am Beispiel der Herzventrikel abgeleitet. Aufgrund ähnlicher Überlegungen läßt sich aber auch eine Formel für die Berechnung der Ejektionsfraktion im Vorhofbereich entwickeln. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Vorhöfe während der Kammer-Diastole entleert werden und daß sie sich vorwiegend während der Kammer-Systole füllen, wie MÜLLER und SCHILLINGFORD (1955) zeigen konnten (Abb. 28).

Unter Berücksichtigung dieser Besonderheiten gilt für die Ejektionsfraktion im Vorhof, vorausgesetzt, daß der Ausdruck (149) auch hier vernachlässigt werden kann, folgende Beziehung

$$\text{Ejektionsfraktion} = \frac{(60/f - 0{,}39 \cdot \sqrt{60/f})}{MTT - n.0{,}39 \cdot \sqrt{60/f}} \qquad (153).$$

Betrachten wir weiterhin Vorhof und Kammer als eine Einheit, dann ist, wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, dieser Komplex während der Systole gefüllt und auch während der Systole entleert, so daß der Ausdruck (149) identisch gleich Null ist. Somit gilt für die Ejektionsfraktion der rechten bzw. linken Herzen die Beziehung (152) exakt.

Berücksichtigt man weiterhin die Beobachtung von PARLISH et al. (1959), die mit der Analog-Computer-Technik zeigten, daß bei der Simulation der Verhältnisse in den Lungen das System sich so verhält, als wenn dort eine laminare Strömung und nicht so, als wenn dort eine einzige Kammer existiert, in der eine komplette Mischung vor sich geht, ist es offensichtlich, daß es auch in der Lunge sinnvoll ist, einen Begriff der Ejektionsfraktion ähnlich wie in den Kammern zu definieren. Weil die Lunge während der Kammersystole "gefüllt" wird und nach MÜLLER und SCHILLINGFORD (1955) auch während der Systole "entleert" wird, gilt auch für die Ejektionsfraktion der Lunge die Beziehung (152) exakt.

Aufgrund analoger Überlegungen kann weiterhin gezeigt werden, daß, wenn auch für den kleinen Kreislauf die Ejektionsfraktion definiert wird, auch für sie die Beziehung (152) exakt gilt.

Da - wie oben ausgeführt - die MTTs in verschiedenen Kreislaufabschnitten ein Maß für den Quotienten aus Segment- und Zeitvolumen darstellen, soll noch anschließend kurz diskutiert werden, wie die Segment-Grenzen definiert sind, die das durch die minimalen Transitzeiten erfaßte Segmentvolumen limitieren.

Da die MTTs als Differenzen der Erscheinungszeiten definiert sind, ist es offensichtlich, daß die gesuchten Segmentvolumen-Grenzen mit jenen Gefäßquerschnitten identisch sind, in denen das Aktivitäts-Erscheinen zuerst registriert wird.

Unter Berücksichtigung, daß bei allen kollimierten Sonden der Raum, in dem der Indikator registriert werden kann (Sondenblickfeld), eindeutig determiniert ist, kann die oben erwähnte Grenze als Schnittfläche des betrachteten Gefäßes mit der Oberfläche des Sondenblickfeldes definiert werden.

Dies bedeutet, daß die durch die MTT definierte Segmentgrenze durch Wahl der Sondenposition determiniert ist. Daraus folgt, daß bei der Anwendung der MTT als Maß für den Quotienten aus Segment- und Zeitvolumen in einzelnen Kreislaufabschnitten eine exakte geometrische Erfassung des anatomischen Segment-Ein- und Ausgangs-Querschnitts mit der Vorderkante des Sondenblickfeldes notwendig ist.

## 8. METHODIK DER MESSUNGEN DER MINIMALEN TRANSITZEITEN IN VIVO

### Meßmethodik

Die Messungen der minimalen Transitzeiten, die als Unterschiede der Indikatorerscheinungszeiten in nachgeordneten Segmenten definiert sind (VYSKA et al., 1971), werden mit Gamma-Kameras durchgeführt (Abb. 29 und 30). Im Institut für Medizin der Kernforschungsanlage Jülich wird die Fazetten-Kamera Gamma-Retina V verwendet (FUCKS, KNIPPING, 1955) (siehe Abb. 29). Der Meßkopf dieser Fazetten-Kamera besteht aus 100 einzelnen Szintillationszählern, die auf einer Fläche von 23 x 23 $cm^2$ in einem Raster von 10 x 10 Zählern angeordnet sind. Jeder Zähler besteht aus einem Szintillationskristall (NaJ(Tl)), (Abmessung 14 mm Ø x 25 mm besonders geeignet für Energien zwischen 50 und 500 KeV), einem Photomultiplier und einer elektronischen Verstärkerstufe.

Ein 10 cm dicker Vielloch-Bleikollimator mit 100 konischen Bohrungen sorgt für eine optimale Aufteilung des Objektfeldes in 100 Teilbereiche . Der Kollimator hat eine Arbeitstiefe von 5 bis 15 cm, gemessen von seiner Oberkante. In diesem Bereich, in dem das Meßfeld quasi lückenlos erfaßt wird, ist immer noch eine gute Zuordnung jedes Raumpunktes zu einem bestimmten Zähler gewährleistet.

Ein Bleikessel (min. Wandstärke 5 cm) schirmt die Zähleranordnung gegen Fremdstrahlung ab. Mit einem motorisch betriebenen Stativ kann der Meßkopf in jede beliebige Lage gebracht werden.

In dem zentralen Betriebsgerät (Intertechnique-Cine-Szintigraphie-Gerät) werden die Impulse, die von allen 100 Zählern des Meßkopfes erfaßt sind, digitalisiert und auf einem Magnetband gespeichert. Die gespeicherten Daten können bei der Auswertung der Messung wiederholt abgerufen werden.

Für die externe Messung der minimalen Transitzeiten (MTTs) wird als Indikator In-113m benutzt. Etwa 0,5 bis 2,0 mCi In-113m werden an DTPA gekoppelt und als Bolus von etwa 0,2 ml dem vor der Gamma-Kamera aufrecht sitzenden Patienten in die rechte Kubitalvene injiziert. Die Gamma-Kamera registriert die Indikator-Passage durch das Herz. Die hierbei gewonnenen Informationen sind mit Hilfe eines Datenerfassungssystems auf ein Magnetband gespei-

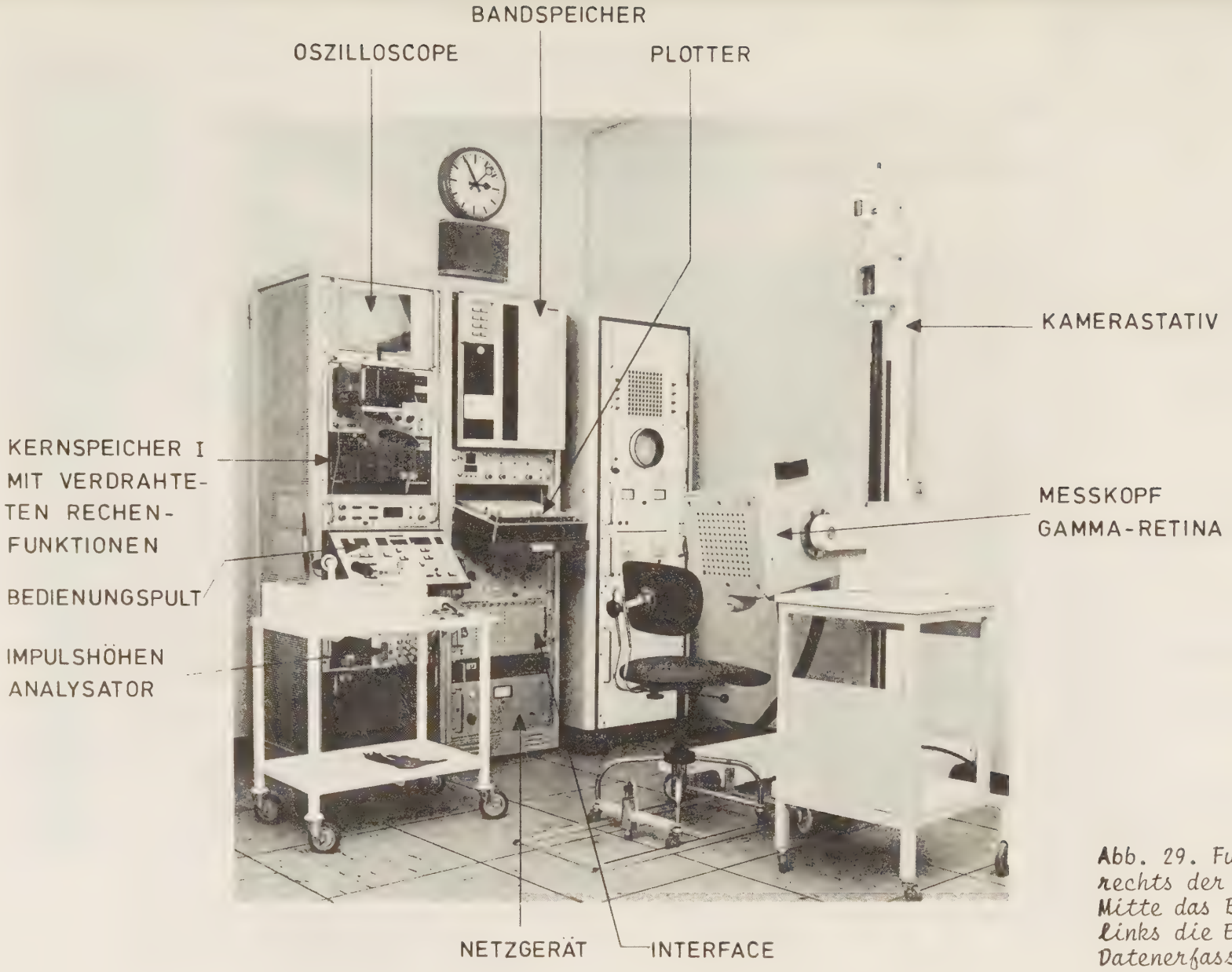



Abb. 29. Fucks-Knipping-Kamera, rechts der Messkopf, in der Mitte das Betriebsgerät und links die Einrichtungen zur Datenerfassung und -verarbeitung.

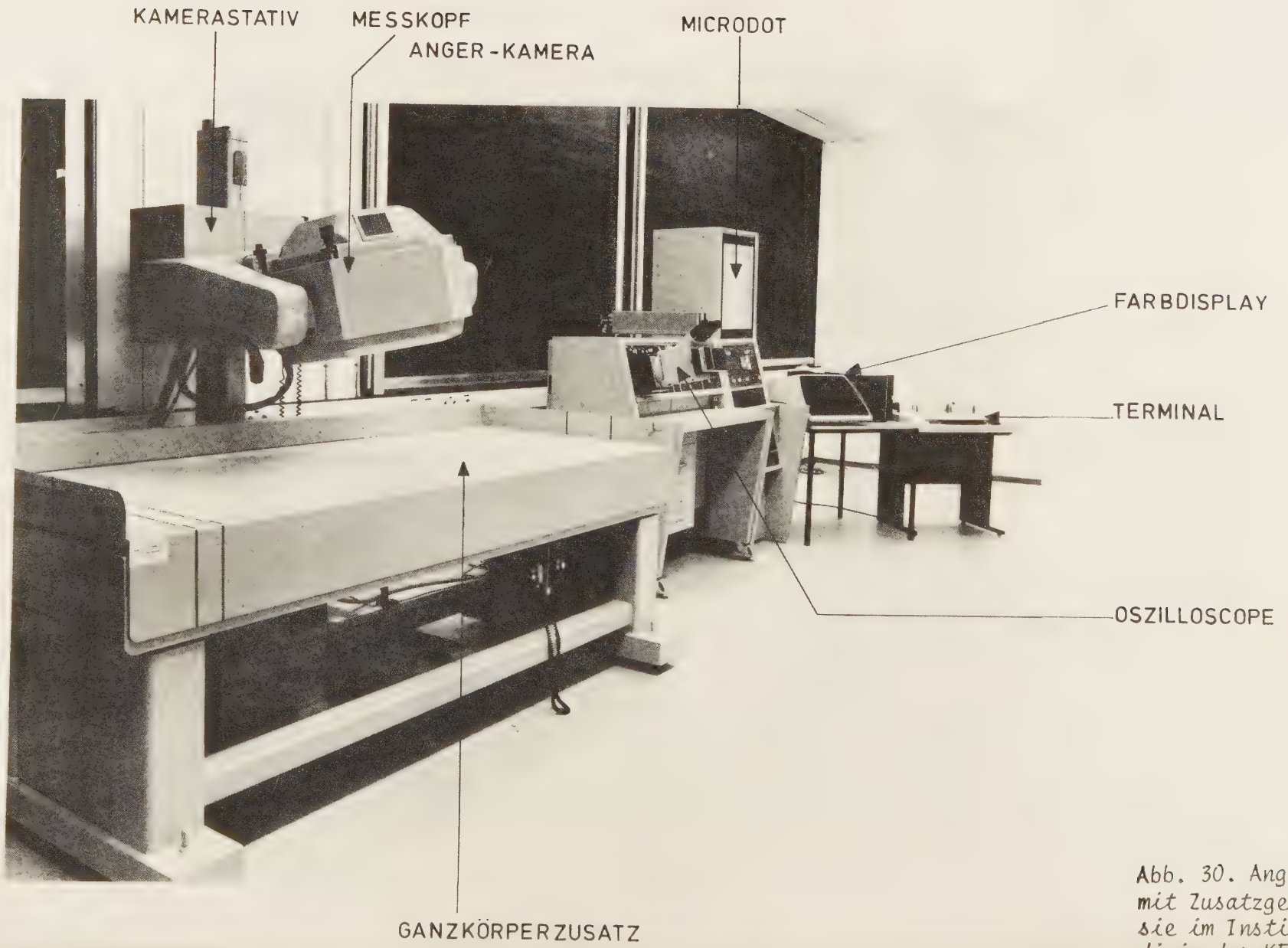



Abb. 30. Anger-Kamera mit Zusatzgeräten, wie sie im Institut für Medizin der KFA Jülich an-

Abb. 30a. Datenerfassungsanlage für die in Abb. 30 dargestellte Anger-Kamera

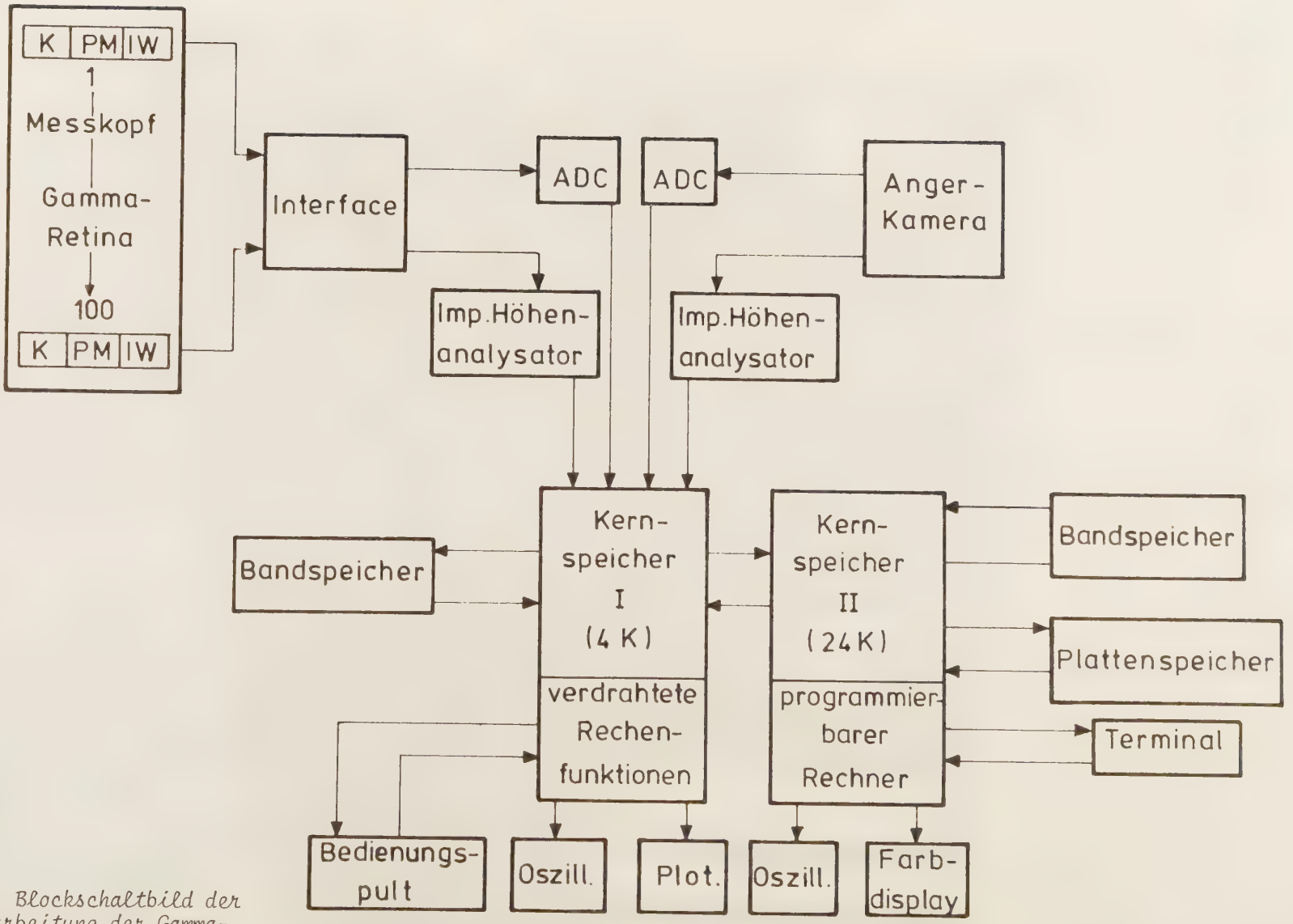



Abb. 30b. Blockschaltbild der Datenverarbeitung der Gamma-Kameras.
K Kristall
PM Photomultiplier
IW Impedanzwandler

Abb. 31. Bildliche Darstellung der Herzbinnenräume mit Gamma-Retina bei einer Normalperson.

$t_o$ = 0 sec.= Beginn des Einstromes in die obere Hohlvene
$t_A$ = 0,5 sec. (A Einflussgebiet mit oberer Hohlvene)
$t_B$ = 1,3 sec. (B dazu rechter Vorhof)
$t_C$ = 3,5 sec. (C dazu rechte Kammer und Lungenarterie)
$t_D$ = 8,0 sec. (D Lungenvenen und linker Vorhof)
$t_E$ = 9,2 sec. (E linker Ventrikel)
$t_F$ = 10,2 sec. (F linker Ventrikel und Aortenbogen)

Abb. 32. Zeitliche Sequenz der Aktivitätsverteilungsmuster nach einmaliger intravenöser Applikation eines radioaktiven Isotops. Die Registrierung erfolgte mit Hilfe einer Anger-Kamera über dem Herzen.

chert. Nach Beendigung der Messung werden die gespeicherten Daten abgerufen und zunächst auf einem Oszilloskopschirm als Bilder dargestellt. Eine typische Folge der dabei gewonnenen Bilder ist in Abbildung 32 ersichtlich. Die Aktivität erscheint zunächst in der oberen Hohlvene, wie es aus Bild 2 ersichtlich ist. Danach kommt es zum Indikator-Einstrom in den rechten Vorhof (Bild 3) und nachfolgend in die rechte Kammer (Bild 4). Das Erscheinen der Aktivität in der Lungenarterie ist in Bild 5 sichtbar. Dem rechten Herzen entsprechend kann die Bewegung des Indikators vom linken Vorhof (Bild 8) in die linke Kammer (Bild 9) und schließlich in die Aorta (Bild 10) verfolgt werden. Diese Bildfolge dient der Auswahl der sog. Bereiche von Interesse, aus denen anschließend die Zeit-Aktivitäts-Kurven ausgeschrieben werden. Entsprechend der Herzlage und -konfiguration wurden jeweils 8 solche Bereiche zur Aufzeichnung einzelner Zeit-Aktivitäts-Kurven ausgewählt. Bei dieser Wahl muß darauf geachtet werden, daß die Erscheinungszeitbestimmung in folgenden Segmenten gewährleistet ist: rechter Vorhof (RA) - rechter Ventrikel (RV) - Arteria pulmonalis (PA) - linker Vorhof (LA) - linker Ventrikel (LV) - Aorta (A). Eine exakte geometrische Erfassung der anatomischen Grenze dieser Segmente mit der Vorderkante des Sondenblickfeldes, wie sie im theoretischen Teil dieser Arbeit verlangt wurde, ist allerdings bei externer Messung in der Regel nicht möglich. Es kann jedoch gezeigt werden, daß die durch die geometrische Ungenauigkeit entstandenen MTT-Abweichungen vernachlässigt werden können, wenn bestimmte Grundsätze bei der Auswahl der Bereiche von Interesse erfüllt werden. Es handelt sich hierbei um folgende Regeln:

1.) Bei der Bestimmung der Erscheinungszeiten im <u>rechten Vorhof</u> soll der Bereich von Interesse so gewählt werden, daß die "stromaufwärts liegende die Erscheinungszeit bestimmende Grenze" dieses Bereichs noch eine kurze Strecke in die aktivität-zuführende obere Hohlvene hineingelegt wird. Diese Überlappung soll etwa 1 cm bis 3 cm betragen. Eine entsprechende geometrische Zuordnung in dieser Größenordnung ist in der Regel auch bei nuklearmedizinischen Meßmethoden ohne Schwierigkeiten möglich. Rechnet man mit einem mittleren Durchmesser der Vena cava superior von 1,2 cm (REIN, SCHNEIDER (1971)) und umfaßt der gewählte Bereich neben dem rechten Vorhof noch den Inhalt eines 3 cm langen Abschnitts der Vena cava, so wird das Vorhof-Volumen lediglich um 3,4 $cm^3$ über-

schätzt. Diese nur leichte Überschätzung des Vorhof-Volumens gewährleistet aber, daß die stromaufwärts gelegene Segment-Grenze nicht in den Vorhof hineingelegt wird, was erhebliche Fehler nach sich ziehen würde.

2.) Bei der Wahl der Erscheinungszeit bestimmenden Grenze in den großen Gefäßstämmen Aorta und Arteria pulmonalis soll die davorgeschaltete Herzkammer nicht miterfaßt werden. Deshalb soll die die Erscheinungszeit bestimmende Grenze 2 bis 3 cm in den Bereich der großen Gefäßstämme hineingelegt werden. Der dabei entstehende Fehler kann, wie folgt, abgeschätzt werden: Bei einem Aortadurchmesser von 1,2 cm und bei einer miterfaßten Strecke in der Längsachse des Gefäßes von etwa 3 cm beträgt das Volumen, um das die Kammer überschätzt wird, etwa 4 $cm^3$, was bei einem Flußvolumen von 80 $cm^3$/Sec. eine MTT-Überschätzung um etwa 0,05 Sec. bewirkt; dies entspricht etwa 6 % der durchschnittlichen normalen MTT des Ventrikels (0,8 - 0,9 Sekunden) und ist halb so hoch wie die aus technischen Gründen entstehenden Meßfehler von $\pm$ 0,1 Sekunden.

3.) Im linken Vorhof sollte die Erscheinungszeit bestimmende Grenze in die Lungen-Venen-Wurzel gelegt werden. Da insgesamt 4 Lungen-Venen in den linken Vorhof münden und es unmöglich ist vorauszusagen, durch welche von ihnen der erste Indikator-Partikel in den Vorhof hineinfließt, müssen alle vier Eingänge soweit wie möglich erfaßt werden.

4.) Bei der Bestimmung der Erscheinungszeit im Ventrikel ist die Grenze des interessierenden Bereichs so zu treffen, daß der Ventrikel zwar soweit wie möglich komplett erfaßt wird, der Vorhof aber außerhalb des Bereichs liegt. Die Registrationsebene sollte also möglichst nahe an die Ebene der Atrioventrikular-Klappen heranreichen. Abweichungen bis zu 2 cm von der atrioventrikulären Klappenebene sind vertretbar, denn der durch diese geometrische Ungenauigkeit entstandene Zeitfehler beträgt maximal 0,15 Sekunden, d.h., es handelt sich um einen Fehler, der in Anbetracht der erheblich stärkeren MTT-Abweichungen, die bei Herzmuskelschädigung zu erwarten sind, durchaus vertretbar ist.

In diesem Zusammenhang soll betont werden, daß die durch die Schwierigkeiten der exakten geometrischen Zuordnung bedingten MTT-Abweichungen keinen additiven Charakter besitzen. So wird beispielsweise die Messung der Gesamt-MTT (Unterschiede der Erscheinungszeiten im rechten Vorhof und in der Aorta) ausschließlich von denjenigen Ungenauigkeiten beeinflußt, die bei Festlegung der Segment-Grenzen im Bereich des rechten

Vorhofs und der Aorta entstehen. Dies bedeutet, daß bei Berücksichtigung der oben angegebenen Regeln die Gesamt-MTT im ungünstigsten Fall maximal um 0,1 Sekunden überschätzt werden kann. Bei einer durchschnittlichen Gesamt-MTT von etwa 6,6 Sekunden bei gesunden Personen liegt damit der durch nicht exakte Erfassung der Segment-Grenzen bedingte Meßfehler bei maximal 2 %. Die angeführten Überlegungen wurden experimentell überprüft.Dabei wurde die Indikator-Dilutions-Kurve aus zwei Bereichen von Interesse aufgenommen, deren die Erscheinungszeit bestimmenden Grenzen voneinander um einen Betrag der oben angegebenen Intervalle verschoben wurden. Es zeigte sich, daß die Position der Meßsonde zwar Kurvenform und -höhe beeinflussen kann, der Beginn des Anstiegs dabei aber zeitlich unverändert bleibt. Damit wird deutlich, daß, wenn die oben genannten Regeln bei der Wahl der interessierenden Bereiche berücksichtigt werden, die durch wechselnde Position der Meßsonde entstehenden Erscheinungszeitunterschiede unter dem technisch bedingten Meßfehler liegen.

Die Auswertung der Erscheinungszeiten aus den Zeit-Aktivitäts-Kurven kann erheblich vereinfacht werden, wenn die statistischen Schwankungen der Originalkurve mit Hilfe der Methode des gleitenden Mittels eliminiert werden. Bei dieser Methode sind die y-Koordinaten der geglätteten Kurve $y_G(t)$ aus folgender Beziehung berechnet:

$$y_G(t) = \frac{1}{\tau} \int_{t-\tau}^{t} y(t)dt \qquad (154)$$

Hierbei bedeuten y(t) die y-Koordinaten der Zeit-Aktivitäts-Kurve und $\tau$ ein Zeit-Intervall,über das geglättet wird.

Daß durch dieses Verfahren die für die Bestimmung der minimalen Transitzeiten entscheidenden Anstiege in der Indikator-Dilutions-Kurve unverfälscht bleiben, demonstriert die Abb. 33.

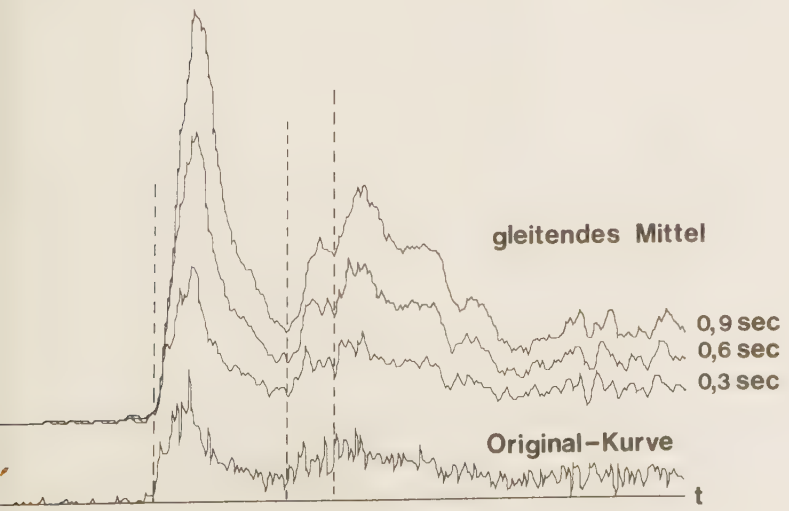



Abb. 33. Kurvenglättung mit Hilfe der Methode des gleitenden Mittels. Rechnerisch geglättete Kurven über Zeitintervalle von 0,3, 0,6 und 0,9 Sekunden im Vergleich zur Originalkurve (Feinendegen et al., 1975).

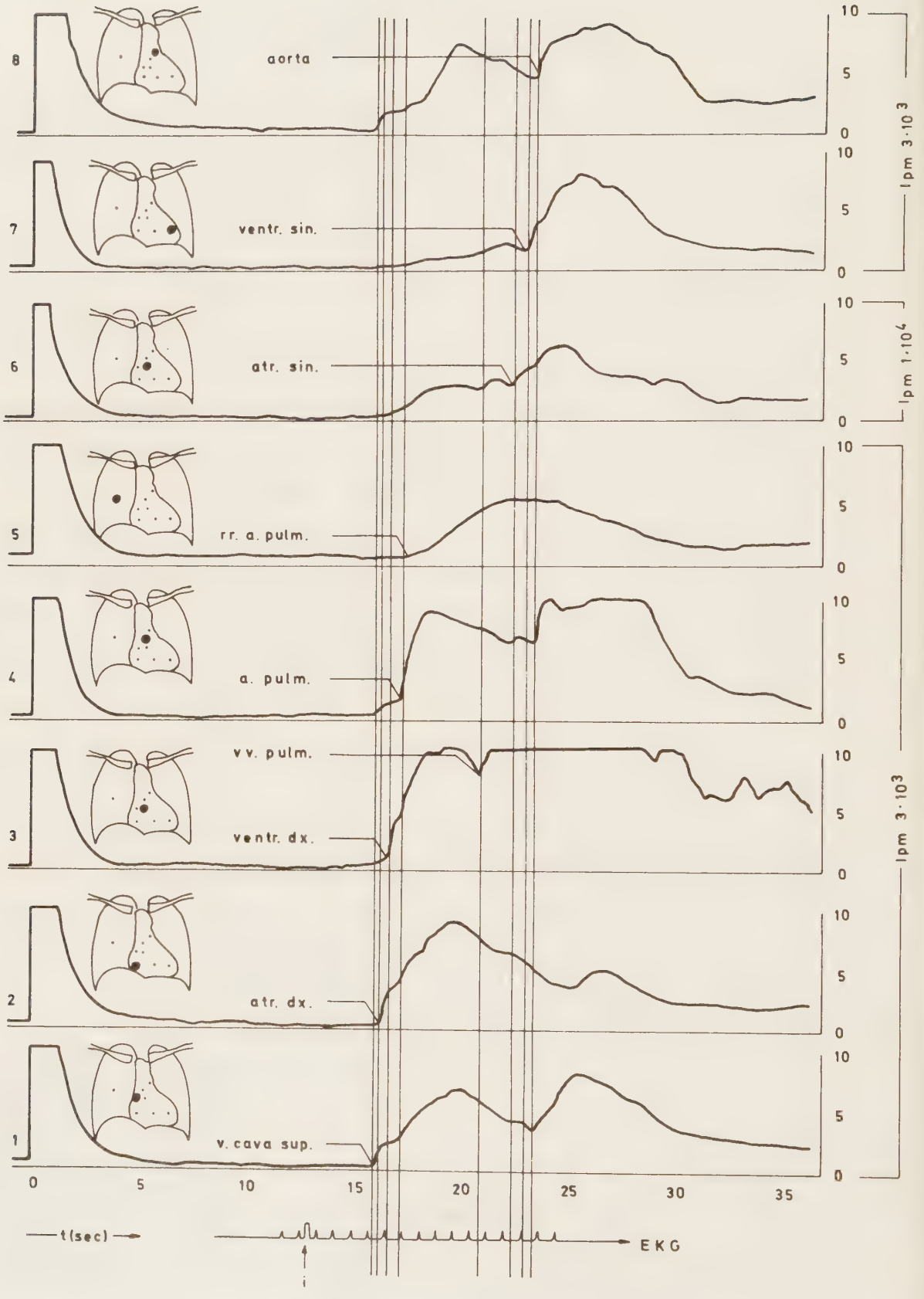



Abb. 34. Ueber integrierende Ratemeter ausgeschriebene Zeitaktivitätskurven über verschiedenen Regionen des Herzens. Links am Bildrand ist die jeweilige Sondenposition angegeben. unten das simultan registrierte EKG (Vyska et al., 1971).

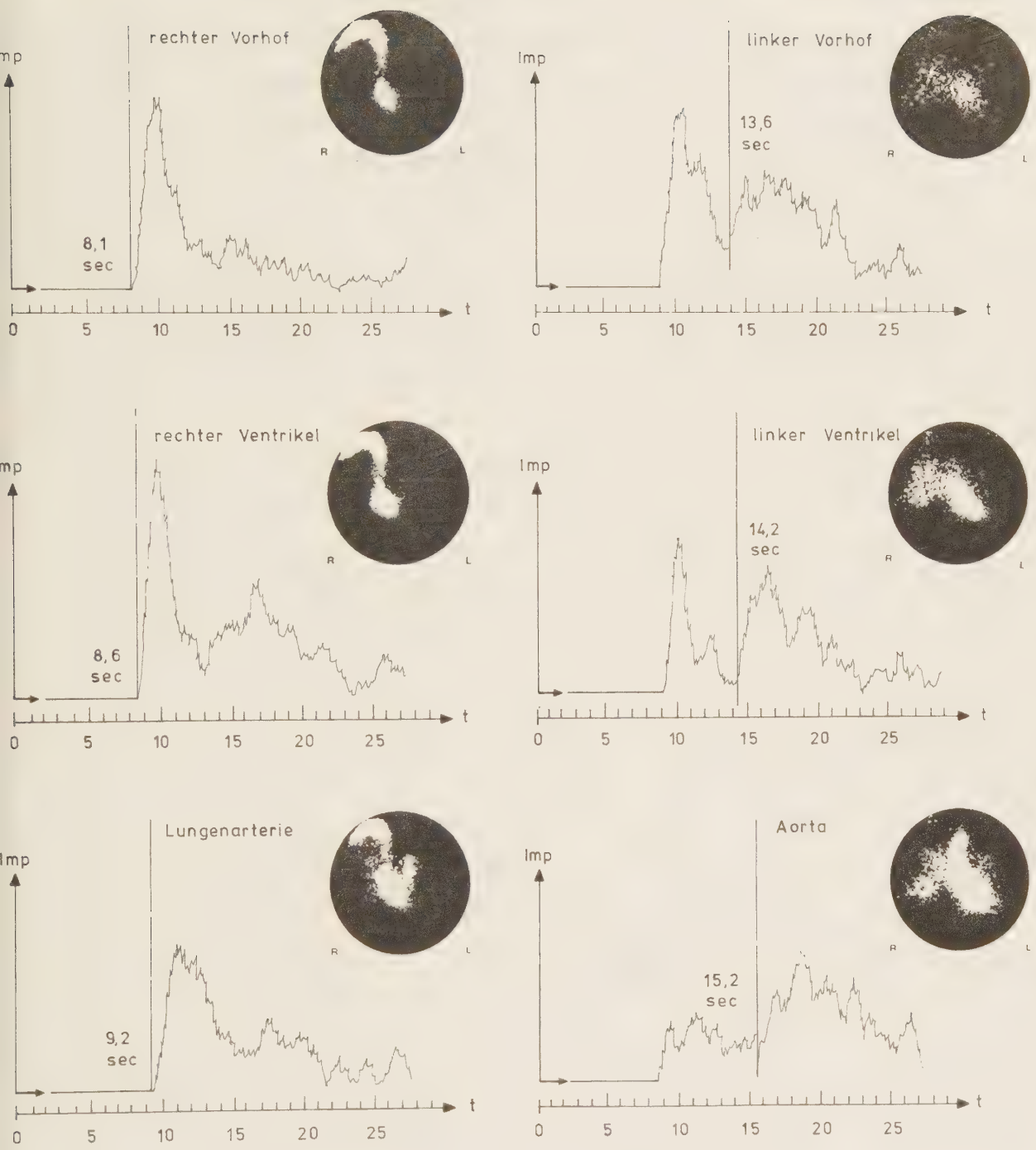



Abb. 35. *Digital registrierte Zeit-Aktivitäts-Kurven über verschiedenen Regionen des Herzens (Schicha, 1974).*

Typische Folgen der Zeit-Aktivitäts-Kurven, die bei einer Normalperson aufgenommen wurden, zeigen die Abbildungen 34 und 35. Das Erscheinen eines radioaktiven Indikators in einem bestimmten Herzsegment ist durch einen steilen Kurvenanstieg gekennzeichnet. Die einzelnen Segmentanstiege können meist mit mehr als einem Bereich von Interesse erfaßt werden. Die dunklen Punkte, die in der schematischen Thoraxdarstellung auf der linken Seite der Abbildung 34 dargestellt sind, geben die Position jener Bereiche von Interesse wieder, aus denen die jeweilige Zeit-Aktivitäts-Kurven ausgeschrieben wurden.

Die minimalen Transitzeiten (MTTs) können nun aus den superponierten Kurven direkt als Unterschiede der Erscheinungszeiten abgelesen werden, wobei der Beginn des Aktivitätsanstieges jeweils den entsprechenden Referenzpunkt darstellt.

Die so ermittelten MTTs haben sich bei gesunden Personen als ein außerordentlich konstanter Parameter der physiologischen Herzdynamik erwiesen. Es konnte gezeigt werden, daß die minimalen Transitzeiten von der Herzfrequenz abhängig sind. Dies wird auch in der Abb. 36 deutlich, in der die an 72 sitzenden Normalpersonen gemessenen minimalen Gesamt-Transitzeiten (Erscheinungszeitdifferenz zwischen rechtem Vorhof und Aortenwurzel) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz aufgetragen worden sind.

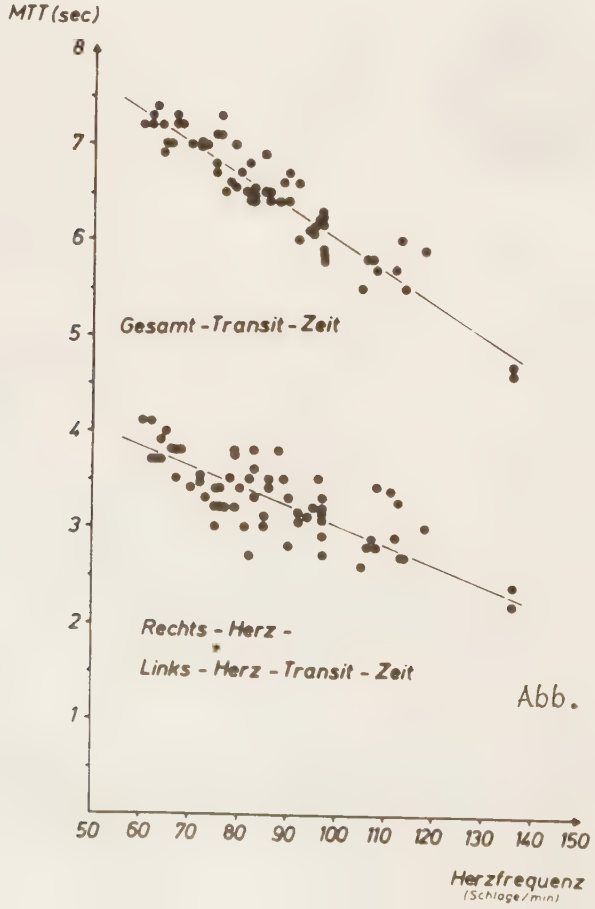
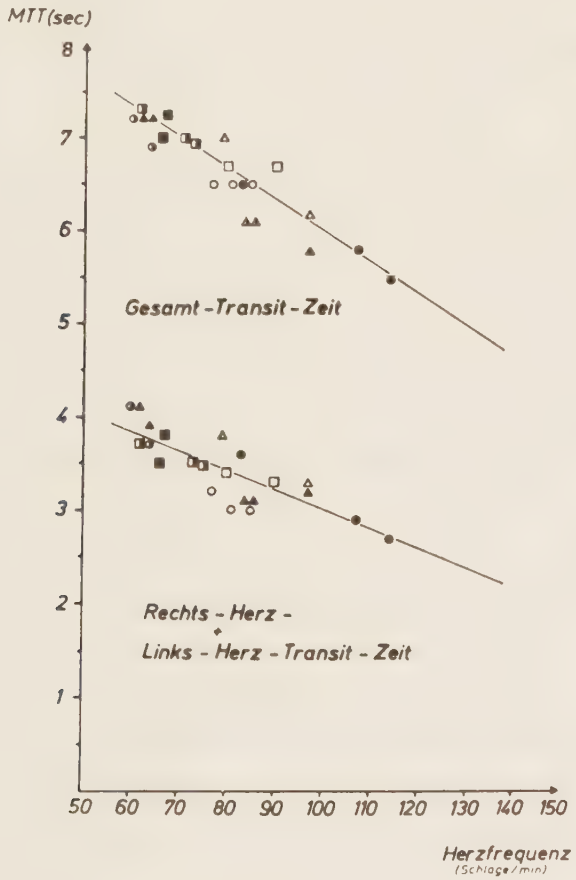



Abb. 36. Abhängigkeit der minimalen Transitzeiten von der Herzfrequenz (Vyska et al., 1971).

Reproduzierbarkeit der MTT-Messungen

Die Reproduzierbarkeit der MTT-Messungen wurde in wiederholten Untersuchungen an 9 gesunden sitzenden Personen geprüft. Die erhaltenen Gesamt-Transitzeiten (Erscheinungszeitdifferenz zwischen rechtem Vorhof und Aortenwurzel) und Gesamtherz-Transitzeiten (rechte Herz - + linke Herz - Transitzeit) sind in Abb. 37 in Abhängigkeit zur Herzfrequenz angegeben. Jedes Symbol zeigt die Werte eines Individuums. Wie zu erkennen ist, wurden 4 Personen dreimal und 5 Personen zweimal untersucht. Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Untersuchungen betrugen bis zu drei Monaten. Pulsfrequenzen streuten insgesamt von 60 bis etwa 120 Schläge pro Minute.




b. 37. Wiederholte Messungen der minimalen Transitzeiten bei 9 herzgesunden Personen (Vyska et al., 1971).

## 9. MINIMALE TRANSITZEITEN UND QUOTIENTEN $\frac{\text{SEGMENTVOLUMEN}}{\text{FLUSSVOLUMEN}}$ BEI HERZGESUNDEN UND HERZKRANKEN PERSONEN.

### Die minimalen Transitzeiten (MTTs) bei gesunden Personen

a,) sitzende Personen

Zur Ermittlung der physiologischen minimalen Transitzeiten bei sitzenden Personen wurden 70 gesunde Probanden untersucht. Die Mittelwerte der erhaltenen Daten sind in Tabelle II zusammengefaßt (VYSKA et al., 1971).

Die Abbildung 38 zeigt die einzelnen erhaltenen Gesamt-Transitzeiten (GTT), die Summe aus Rechts- und Links-Herz-Transitzeiten (GH) und Lungen-Transitzeiten (LU) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz. Die eingezeichneten Regressionskurven sind Polynome zweiten Grades. Die Regressionskoeffizienten für diese Polynome, die mit Hilfe der Methode der kleinsten quadratischen Abweichungen ermittelt wurden, sind in Tabelle IV zusammengefaßt.

Man erkennt, daß die MTTs in unterschiedlichem Maße von der Herzfrequenz abhängig sind. Werden alle Messungen auf eine arbiträr gewählte Herzfrequenz, z.B. auf 80 Schläge/Minute, normiert, so verringert sich der Streubereich. Mit dieser Verringerung des Streubereichs vergrößert sich die Reproduzierbarkeit und damit die Aussagekraft der Messungen.

Die Mittelwerte der auf eine Herzfrequenz von 80 Schlägen/Minute normierten MTTs sind in Tab. III angegeben. Man erkennt, daß die normierten minimalen Transitzeiten bei sitzenden gesunden Probanden einen sehr engen Streubereich aufweisen. Die Standardabweichung der Gesamt-MTTs beträgt nach Frequenzkorrektur nur noch $\pm$ 4 %. Bei den einzelnen Segmenten liegt die Standardabweichung nach Frequenzkorrektur unter $\pm$ 18 %. Innerhalb dieser engen Normbereiche waren Unterschiede in bezug auf Alter, Geschlecht und Körperoberfläche nicht nachweisbar.

b.) Liegende Personen

Die minimalen Transitzeiten, die bei 96 liegenden Personen gemessen wurden (FEINENDEGEN et al., 1975), sind in Abb. 38 in Abhängigkeit von der Herzfrequenz dargestellt. Auch hierfür ist die starke Abhängigkeit der MTTs von der Herzfrequenz erkennbar.

TABELLE II

MTT-Normalpersonen sitzend

Mittelwerte der gemessenen MTT

| | $\bar{x}$(sec) | $S_{\bar{x}}$% |
|---|---|---|
| GTT | 6,4 | 9,4 |
| RA | 0,8 | 21,2 |
| RV | 0,8 | 17,0 |
| LU | 3,2 | 12,0 |
| LA | 0,85 | 18,8 |
| LV | 0,85 | 20,3 |

GTT-Gesamt-Transitzeit, RA Rechte-Vorhof-Transitzeit, RV - Rechte Ventrikel-Transitzeit, LU - Lungen-Transitzeit, LA - Linke Vorhof-Transitzeit, LV - Linke Ventrikeltransitzeit.

TABELLE III

MTT-Normalpersonen sitzend

Normierte Werte auf 80 Schläge/min.

| | $\bar{x}$(sec) | $S_x$ % |
|---|---|---|
| GTT | 6,6 | 4 |
| RA | 0,8 | 18 |
| RV | 0,8 | 18 |
| LU | 3,2 | 9 |
| LA | 0,9 | 12 |
| LV | 0,85 | 15 |
| GH | 3,4 | 8 |

MTT-Normalpersonen liegend

Normiert auf 80 Schläge/min.

| | $\bar{x}$(sec) | $S_x$ % |
|---|---|---|
| GTT | 6,1 | 5 |
| RA | 0,45 | 20 |
| RV | 0,75 | 19 |
| LU | 3,2 | 8 |
| LA | 0,7 | 16 |
| LV | 1,0 | 18 |
| GH | 2,9 | 10 |

GTT - Gesamt-Transitzeit, RA - Rechte Vorhof-Transitzeit, RV - Rechte Ventrikel-Transitzeit, LU - Lungen-Transitzeit, LA - Linke Vorhof-Transitzeit, LV - Linke Ventrikeltransitzeit, GH - Gesamtherz-Transitzeit.

TABELLE IV

Regressions-Koeffizienten für MTT

Normalpersonen sitzend

$MTT = a + b\,f + c\,f^2$ [sec];

f = Herzfrequenz [Schläge/min.]

| MTT | a | b | c |
|---|---|---|---|
| GTT | $1{,}00 \cdot 10$ | $-5{,}00 \cdot 10^{-2}$ | $8{,}40 \cdot 10^{-5}$ |
| RA | 1,60 | $-1{,}36 \cdot 10^{-2}$ | $4{,}70 \cdot 10^{-5}$ |
| RV | $9.93 \cdot 10^{-1}$ | $-9{,}60 \cdot 10^{-4}$ | $-2{,}10 \cdot 10^{-5}$ |
| LU | 3,20 | $1{,}02 \cdot 10^{-2}$ | $-1{,}22 \cdot 10^{-4}$ |
| LA | 2.24 | $-2{,}43 \cdot 10^{-2}$ | $9{,}60 \cdot 10^{-5}$ |
| LV | 2,07 | $-2{,}18 \cdot 10^{-2}$ | $8{,}60 \cdot 10^{-5}$ |
| GH | 6,90 | $-6{,}07 \cdot 10^{-2}$ | $2{,}08 \cdot 10^{-4}$ |

Normalpersonen liegend

$MTT = a + bf + cf^2$ [sec]

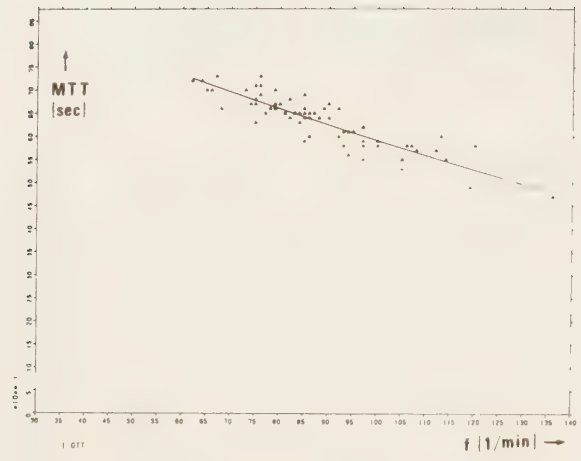
f Herzfrequenz [ Schläge/min.]

| MTT | a | b | c |
|---|---|---|---|
| GTT | $1{,}56 \cdot 10$ | $-1{,}68 \cdot 10^{-1}$ | $6{,}10 \cdot 10^{-5}$ |
| RA | 1,56 | $-2{,}00 \cdot 10^{-2}$ | $8{,}10 \cdot 10^{-5}$ |
| RV | 2,51 | $-3{,}10 \cdot 10^{-2}$ | $1{,}14 \cdot 10^{-4}$ |
| LU | 5,63 | $-3{,}87 \cdot 10^{-2}$ | $9{,}80 \cdot 10^{-5}$ |
| LA | 2,36 | $-3{,}17 \cdot 10^{-2}$ | $1{,}34 \cdot 10^{-4}$ |
| LV | 3,59 | $-4{,}65 \cdot 10^{-2}$ | $1{,}77 \cdot 10^{-4}$ |
| GH | $1{,}00 \cdot 10$ | $-1{,}29 \cdot 10^{-1}$ | $5{,}06 \cdot 10^{-4}$ |

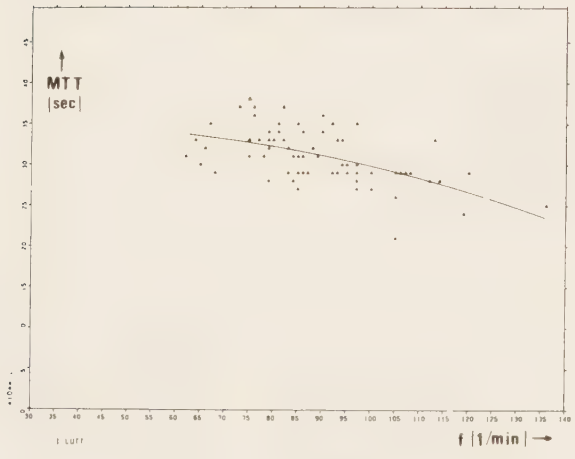
GTT - Gesamt-Transitzeit, RA - Rechte Vorhof-Transitzeit, RV - Rechte Ventrikel-Transitzeit, LU - Lungen-Transitzeit, LA - Linke Vorhof-Transitzeit, LV - Linke Ventrikeltransitzeit, GH - Gesamtherz-Transitzeit.

Minimale Transitzeit (MTT)

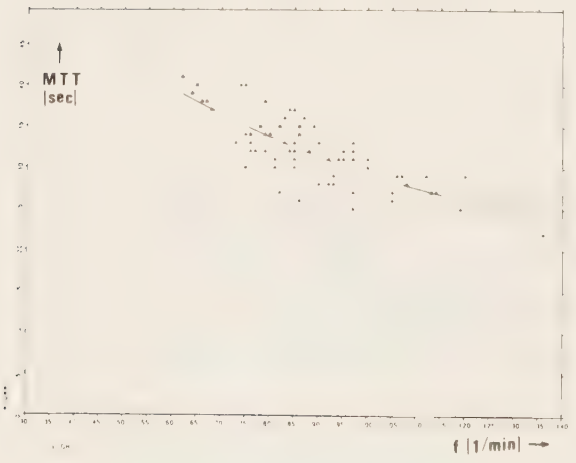
Normalpersonen sitzend




a.) Gesamt-MTT

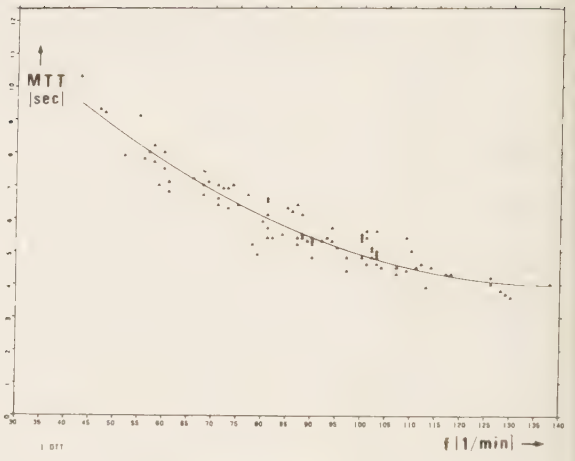



b.) Lungen-MTT

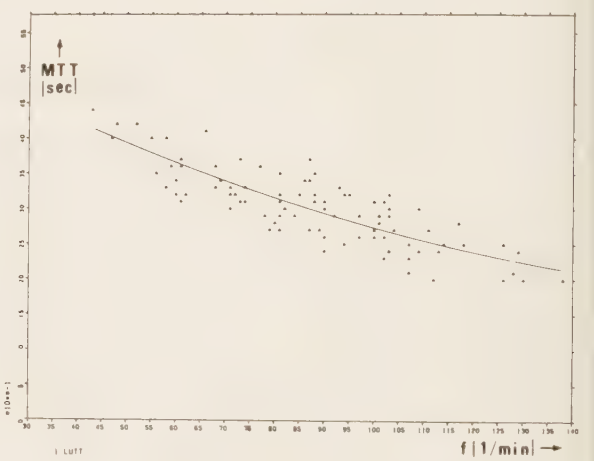



c.) Gesamt-Herz-MTT

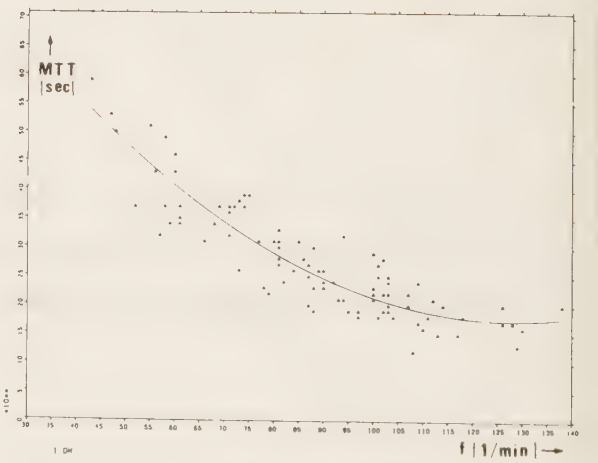
Normalpersonen liegend




a.) Gesamt-MTT




b.) Lungen-MTT




c.) Gesamt-Herz-MTT

Abb. 38. Abhängigkeit der minimalen Transitzeiten von der Herzfrequenz

Für die Normierung wurden auch hier die MTTs mit dem Polynom zwei - ten Grades approximiert. Regressions-Koeffizienten dieser Polynome sind in Tab. IV zusammengefaßt.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der bei liegenden Patienten erhaltenen normierten Daten sind in Tabelle III angegeben.

c) Vergleich der erhaltenen Daten mit Literaturangaben.

Die Bestimmung der Erscheinungszeit-Differenzen ist ein in der klinischen Medizin nicht unbekanntes diagnostisches Verfahren. Üblicherweise wird die sog. Lungen-Ohr-Zeit oder Arm-Ohr-Zeit bestimmt. Berücksichtigt man, daß die Aorten-Ohr-Zeit nur 0,3 bis 0,5 Sekunden beträgt, dann steht ein in der Literatur angegebener Mittelwert für die Lungen-Ohr-Zeit von 3 bis 5 Sekunden in voller Übereinstimmung mit den entsprechenden MTT-Werten (HEGGLIN, 1962; HILGER, 1971; WÜLSER, 1962). Ähnlich wie die MTTs verändern sich auch die Lungen-Ohr-Zeiten mit der Herzfrequenz (JUCHEMS, 1963).

Demgegenüber weist die klinisch ebenfalls häufig benutzte Arm-Ohr-Zeit nicht nur keine Abhängigkeit von der Herzfrequenz, sondern auch eine ganz erhebliche physiologische Streuung auf (HEGGLIN, 1962). Diese Diskrepanz wird erklärbar, wenn die einzelnen Segmentzeiten der Gesamt-Arm-Ohr-Zeit berücksichtigt werden. Während die zentralen MTTs relativ konstant blieben, zeigten Messungen der Transitzeit vom Arm zum rechten Vorhof eine breite Streuung. Diese Werte schwankten zwischen 1 und 6 Sekunden. Daraus ergibt sich, daß die erhebliche Streuung der Arm-Ohr-Zeit vornehmlich auf die Streuung der Arm-Vorhofzeit zurückzuführen ist.

Auch die mit dem Katheter ermittelte minimale Transitzeit von der Lungenarterie zum linken Vorhof, die bei gesunden Personen 3,1 Sekunden bei einer Pulsfrequenz von 83/Minute betrug (SCHMUTZLER, 1969), bestätigt die entsprechenden extern ermittelten MTTs ($\bar{x}$ = 3,22 bei 80 Schlägen pro Minute).

Minimale Transitzeiten bei herzkranken Personen

Es wurden 214 sitzende herzkranke Personen untersucht, bei denen eine koronare Herzerkrankung vorlag (VYSKA et al., 1972, FEINENDEGEN et al., 1972).

Aufgrund aller verfügbaren klinischen Daten wurden die Patienten in drei Gruppen verschiedener klinischer Schweregrade eingeteilt:

Grad A: Patienten mit Myokardschaden, jedoch ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz: 72 Fälle.

Grad B: Patienten mit Myokardschaden und latenter Herzinsuffizienz: 110 Fälle.

Grad C: Patienten mit Myokardschaden und manifester Herzinsuffizienz: 32 Fälle.

Grad A entsprach weitgehend den Schweregraden I und II, Grad B dem Schweregrad III und Grad C dem Schweregrad IV der Klassifizierung der American Heart Association (1960).

Die erhaltenen Mittelwerte der normierten MTTs aller untersuchten Personen sind in Tab. V zusammengefaßt.

TABELLE V

Frequenzkorrigierte MTT-Werte (Mittelwerte) gesunder Personen und verschiedener Schweregrade von Myokardschäden

| Gruppe | n | Fr (Schläge/ min.) | Ges.-MTT (sec) | RA (sec) | RV (sec) | LU (sec) | LA (sec) | LV (sec) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesunde Personen (Gruppe N) | 72 | 86 | 6,69 | 0,84 | 0,81 | 3,26 | 0,90 | 0,88 |
| Kontraktionsschwäche (Gruppe A) | 72 | 85 | 7,79 | 1,04 | 0,91 | 3,62 | 1,11 | 1,11 |
| latente Herzinsuffiz. (Gruppe B) | 110 | 83 | 8,85 | 1,21 | 1,03 | 3,82 | 1,41 | 1,38 |
| manifeste Herzinsuff. (Gruppe C) | 32 | 98 | 11,51 | 1,99 | 1,25 | 4,65 | 2,00 | 1,62 |

Ges.-MTT = MTT vom rechten Vorhof zur Aortenwurzel
= Summe von RA bis LV einschließlich
RA = MTT des rechten Vorhofs
RV = MTT des rechten Ventrikels
Lu = MTT der Lunge
LA = MTT des linken Vorhofs
LV = MTT des linken Ventrikels
Fr = Herzfrequenz

In der Abb. 39 sind die Mittelwerte der normierten MTTs bezogen auf den Mittelwert gesunder Personen, graphisch dargestellt. Die physiologische Streuung der MTTs gesunder Personen ist in allen Abbildungen als doppelte Standardabweichung der Einzelwerte schraffiert angegeben (1,00±2 SD). Die doppelte Standardabweichung der MTTs myokardinsuffizienter Patienten wird jeweils durch einen senkrechten Strich angegeben.

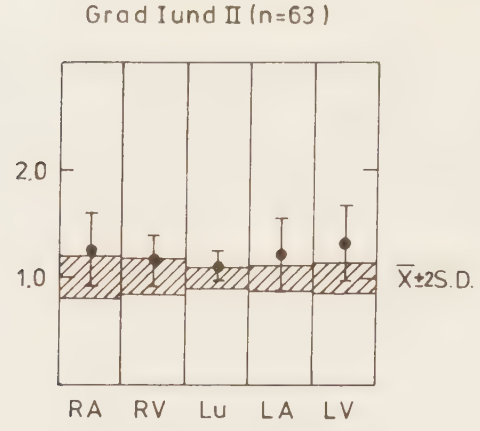
Die Abb. 39 zeigt eindeutig, daß es mit steigendem Schweregrad der Myokardschädigung zu einer zunehmenden Verlängerung der mittleren MTTs in allen kardialen Segmenten kommt. Alle Unterschiede sind statistisch hochsignifikant.

Bei Einzelpersonen, insbesondere bei Patienten der Schweregrade A und B, waren die MTTs häufig nur in einzelnen Segmenten verlängert, während die übrigen Segmente normale MTTs aufwiesen. Dies ist offenbar eine Folge einer zunächst vorwiegend lokalisierten Auswirkung der Myokarderkrankung. Mit zunehmendem Schweregrad werden die MTT-Verlängerungen ausgeprägter und weitere Segmente erfaßt. Beim Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz sind die MTTs als Ausdruck der nunmehr generalisierten Myokardschädigung in allen Segmenten deutlich verlängert.

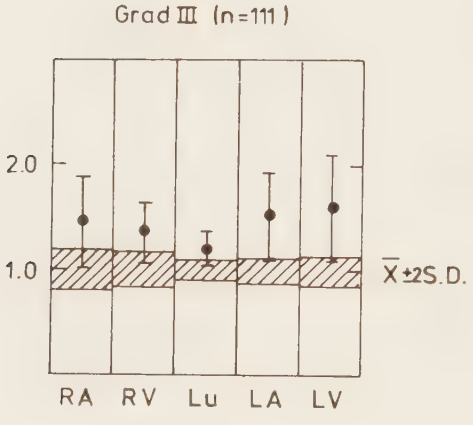
In Abb. 40 sind die Mittelwerte der normierten Gesamt-MTTs (Erscheinungszeit-Differenz zwischen rechtem Vorhof und Aortenwurzel) mit den jeweiligen Extremwerten für die Schweregrade A, B und C angegeben. Während die Gesamt-MTTs bei gesunden Personen zwischen 0,94 und 1,06 liegen (1,00 ± 2 S D ) wurden sie bei Gruppe A zwischen 1,09 und 1,22 (Extremwerte) gemessen, bei Gruppen B zwischen 1,21 und 1,51 und bei Gruppe C über 1,50. Der höchste Wert der Gruppe C lag bei 2,60; es handelt sich hier um einen 42-jährigen Patienten mit schwerster therapieresistenter manifester Herzinsuffizienz, deren Ursache auch durch die Autopsie nicht geklärt werden konnte.

Die klare Abgrenzung der Gesamt-MTTs der Gruppen, A, B und C vom Normbereich und untereinander zeigt, daß die Gesamt-MTTs eine auch im Einzelfalle signifikante Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen klinischen Schweregraden ermöglichen.

MYOKARD INSUFFIZIENZ A




MYOKARD INSUFFIZIENZ B




MYOKARD INSUFFIZIENZ C

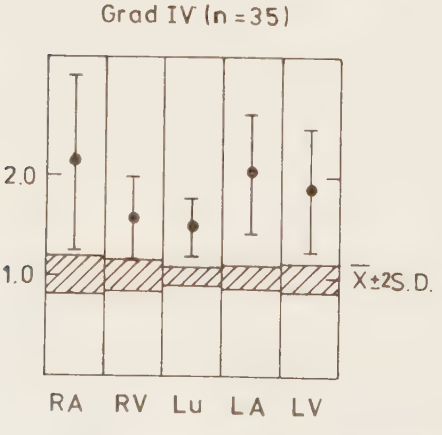



Abb. 39. Segmentale MTTs bei verschiedenen Schweregraden von Myokardschädigung. Mittelwerte + Standardabweichung der Einzelwerte. Mittlerer Normalwert gesunder Personen = 1.0. Normbereich schraffiert. Grad A = Myokardschaden ohne Herzinsuffizienz-Zeichen, Grad B = latente Herzinsuffizienz, Grad C = manifeste Herzinsuffizienz. RA = MTT vom rechten Vorhof zum rechten Ventrikel (rechter Vorhof, RV = MTT vom rechten Ventrikel zur Pulmonalarterie (rechter Ventrikel), LU = MTT von der Pulmonalarterie zum linken Vorhof (Lunge), LA = MTT vom linken Vorhof zum linken Ventrikel (linker Vorhof), LV = MTT vom linken Ventrikel zur Aorta (linker Ventrikel) (Schicha et al., 1975).

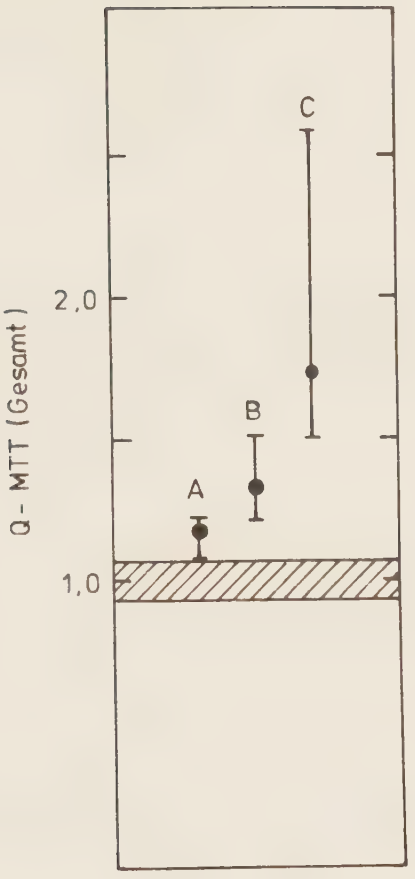
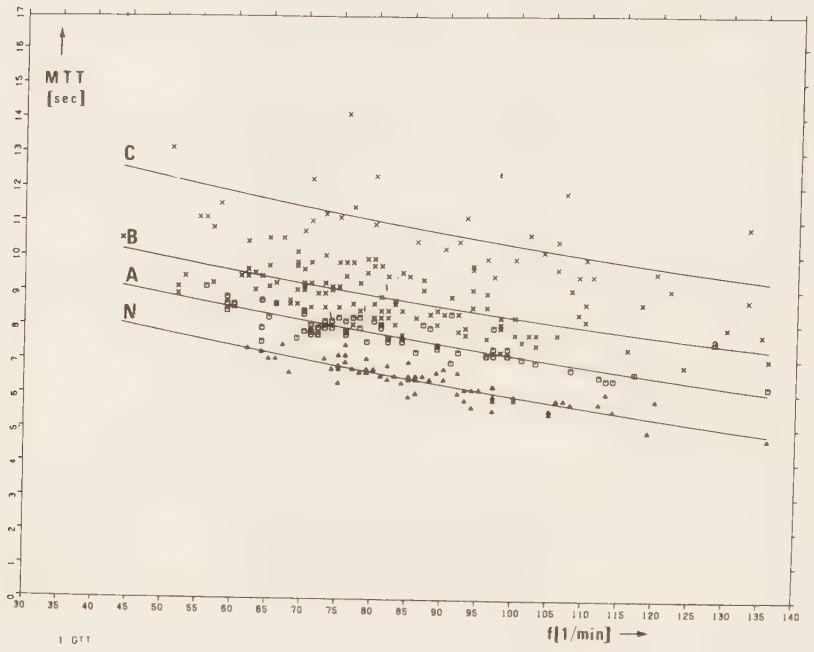



Abb. 40. *Relative Gesamt-MTTs bei verschiedenen Schweregraden von Myokardschädigung; Mittelwerte und jeweils größte Abweichungen (Vyska et al., 1972)*

Aus der Abb. 41a, in der die Gesamt-Transitzeiten in Abhängigkeit von der Herzfrequenz dargestellt sind, geht hervor, daß die Gesamt-MTTs auch zur Herzfrequenz eindeutig korrelierbar sind. In dieser Abbildung wurden folgende Bezeichnungen gewählt: Normalpersonen N(Δ), Gruppe A(□), Gruppe B(⌑), Gruppe C(×).

a) Minimale kardiale Transitzeiten, wie sie im Kreislaufsegment zwischen rechtem Vorhof und Aortenwurzel gemessen worden sind.




b) Ejektionsfraktionen des Kreislaufsegments zwischen rechtem Vorhof und Aortenwurzel.

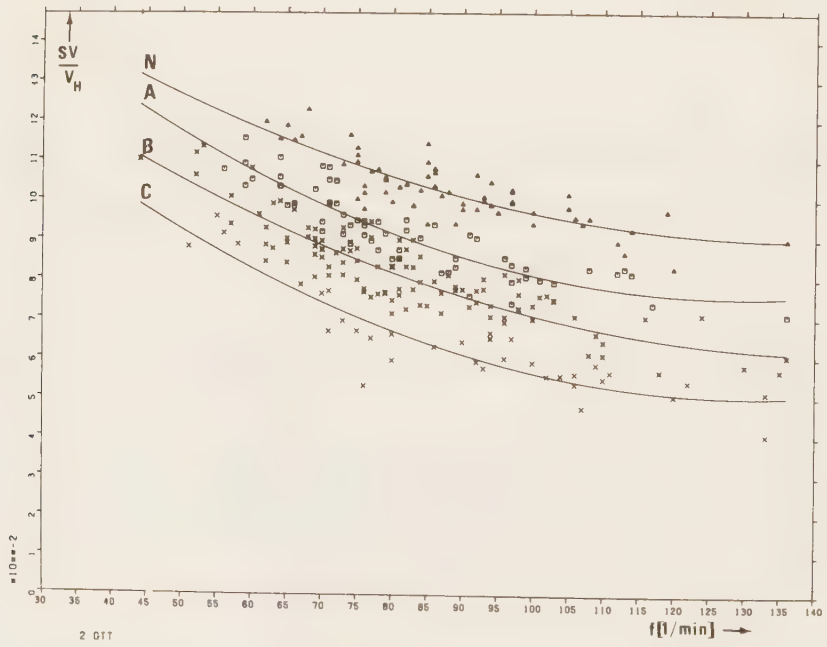



Abb. 41. Minimale Transitzeiten und Quotient $\frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{Segmentvolumen}}$ bei herzkranken Personen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz. Als Segment wurde hierbei der Kreislaufabschnitt zwischen rechtem Vorhof und Aortenwurzel gewählt. In dieser Abbildung wurden folgende Bezeichnungen gewählt Normalpersonen N( Δ ), Gruppe A( □ ), Gruppe B( ⌑ ), Gruppe C( × ). (siehe Text).

## Der Quotient EF = $\frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{Segmentvolumen}}$ bei gesunden Personen

In Abb. 42 sind die aus den minimalen Transitzeiten nach Beziehung (152) berechneten Werte der Ejektionsfraktion (EF):

$$EF = \frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{Segmentvolumen}} = \frac{SV}{V_H}$$

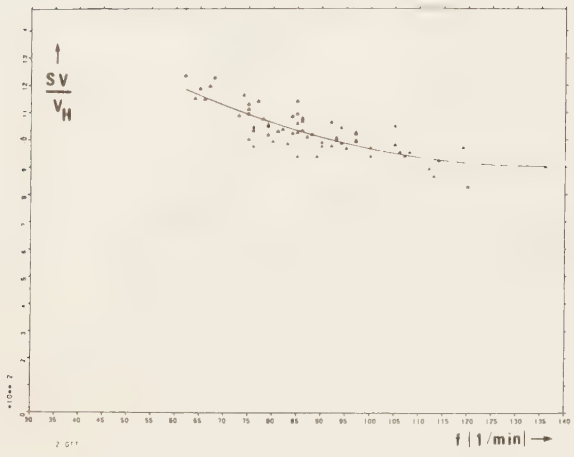
für ein Kollektiv herzgesunder Personen gegen die Herzfrequenz aufgetragen. Wie zu ersehen ist, zeigt die Ejektionsfraktion eine deutliche Abhängigkeit von der Herzfrequenz. Die in dieser Abbildung dargestellten Kurven sind die mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate berechneten Regressionspolynome zweiten Grades. Die Koeffizienten der Regressionspolynome sind in Tab. VII angegeben. Aufgrund dieser Regressionspolynome können alle Ejektionsfraktionswerte auf eine gemeinsame Herzfrequenz von 80 Schlägen/Minute normiert werden.

Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Ejektionsfraktionswerte sind in Tab. VI zusammengefaßt. Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, beträgt der Wert für die Ejektionsfraktion des kleinen Kreislaufs (Gesamt-EF) für ein Kollektiv gesunder Personen in sitzender Körperposition durchschnittlich 0,105. Dies bedeutet, daß das Volumen des kleinen Kreislaufs etwa das 10-fache des Schlagvolumens beträgt. Der entsprechende Wert bei liegenden Personen beträgt 0,116. Die Standardabweichung der Gesamt-EF ist 4 % bei sitzenden bzw. 5 % bei liegenden Personen, der Standardfehler des Mittelwertes beträgt in beiden Fällen 0,7 %.

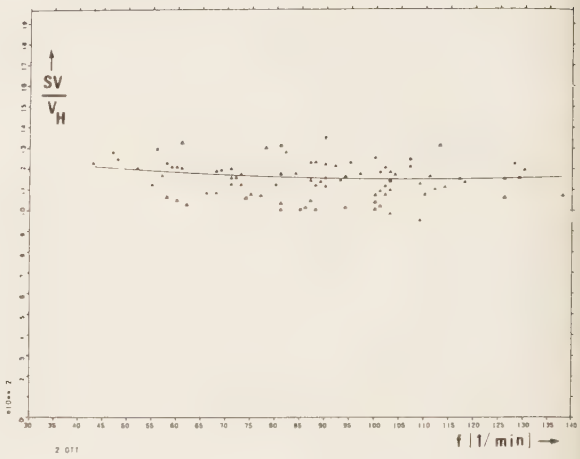
Innerhalb dieses engen Normbereichs weist die Ejektionsfraktion des kleinen Kreislaufs keinerlei Unterschiede in bezug auf Alter, Geschlecht und Körperoberfläche auf. Dieser für einen physiologischen Parameter ungewöhnlich geringe Streubereich der normierten Gesamt-EF läßt sich darauf zurückführen, daß die Ejektionsfraktion eine Größe darstellt, die als Systeminvariante betrachtet werden kann. Die üblicherweise beobachteten starken Schwankungen von Segmentvolumen $V_H$ und Schlagvolumen SV sind wahrscheinlich zum größten Teil durch extrakardiale Faktoren bedingt. Bildet man allerdings aus diesen zwei Größen den Quotienten $\frac{SV}{V_H} = EF$, so erweist sich dieser als unabhängig von den extrakardialen Faktoren.

Abhängigkeit des Quotienten $\frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{Segmentvolumen}}$ = EF von der Herzfrequenz

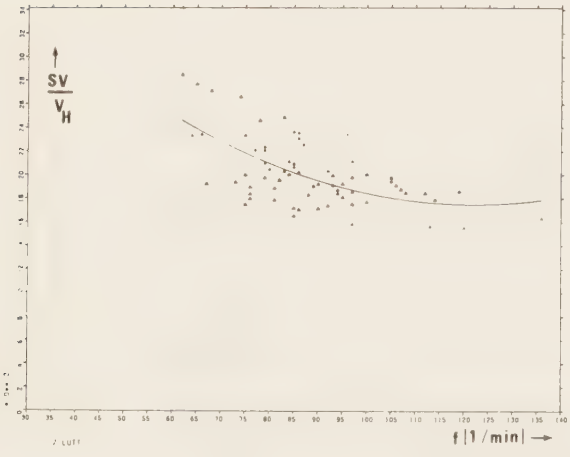
Normalpersonen sitzend

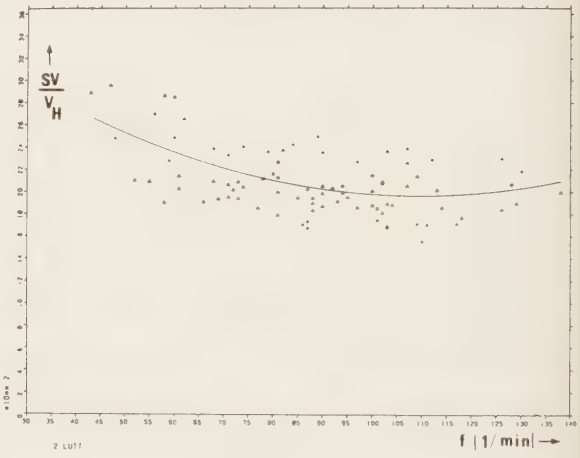



Normalpersonen liegend

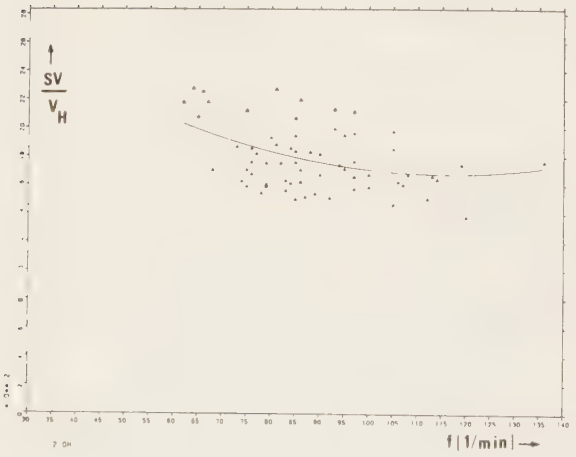


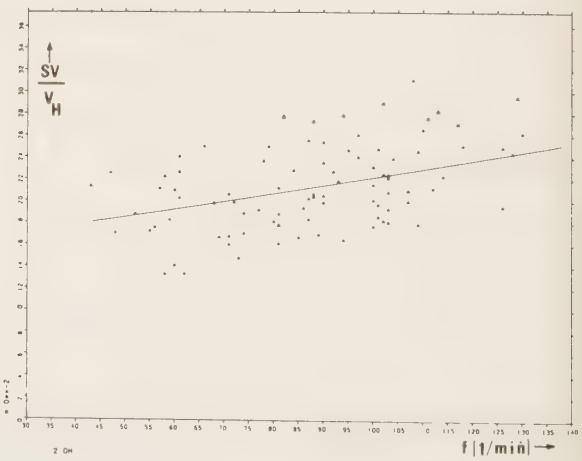

a.) EF des Kreislaufsegments zwischen rechtem Vorhof und Aorta




b.) EF der Lunge




c.) EF des rechten und linken Herzens

Abb. 42

TABELLE VI

Normierte Ejektionsfraktion [80 Schläge/min.]

Normalpersonen sitzend

| | $\frac{SV}{V_H}\ \bar{x}$ | $S_x$ % |
|---|---|---|
| Gesamt-RA-A | 0,105 | 4 |
| RA | 0,6 | 19 |
| RV | 0,65 | 19 |
| LU | 0,20 | 10 |
| LA | 0,65 | 14 |
| LV | 0,65 | 15 |
| GH | 0,18 | 8 |

Normalpersonen liegend

| | $\frac{SV}{V_H}\ \bar{X}$ | $S_x$ % |
|---|---|---|
| Gesamt-RA-A | 0,116 | 5 |
| RA | 0,65 | 19 |
| RV | 0,65 | 12 |
| LU | 0,2 | 10 |
| LA | 0,7 | 16 |
| LV | 0,55 | 15 |
| GH | 0,2 | 9 |

Gesamt-RA-A - Ejektionsfraktion des Kreislaufabschnitts zwischen rechtem Vorhof und Aorta - RA rechter Vorhof Ejektionsfraktion, RV - rechter Ventrikel Ejektionsfraktion - LU - Lunge Ejektionsfraktion - LA - linker Vorhof Ejektionsfraktion - LV - Linker Ventrikel - Ejektionsfraktion GH - Gesamtherz - Ejektionsfraktion (Feinendegen et al., 1975).

TABELLE VII

Regressions-Koeffizienten für die Ejektionsfraktion

Normalpersonen sitzend

$$\frac{SV}{V_H} = a' + b'f + c'f^2$$

f = Herzfrequenz (Schläge/min.)

| | a' | b' | c' |
|---|---|---|---|
| Gesamt RA-A | $1{,}80 \cdot 10^{-1}$ | $-1{,}30 \cdot 10^{-3}$ | $5{,}0 \cdot 10^{-6}$ |
| RA | 1,50 | $-1{,}85 \cdot 10^{-2}$ | $9{,}8 \cdot 10^{-5}$ |
| RV | $5{,}23 \cdot 10^{-1}$ | $-2{,}71 \cdot 10^{-4}$ | $1{,}2 \cdot 10^{-5}$ |
| LU | $4{,}78 \cdot 10^{-1}$ | $-5{,}03 \cdot 10^{-3}$ | $2{,}1 \cdot 10^{-5}$ |
| LA | $9{,}13 \cdot 10^{-1}$ | $-2{,}42 \cdot 10^{-3}$ | $2{,}4 \cdot 10^{-5}$ |
| LV | 1,55 | $-1{,}49 \cdot 10^{-2}$ | $5{,}4 \cdot 10^{-5}$ |
| GH | $3{,}29 \cdot 10^{-1}$ | $-2{,}78 \cdot 10^{-3}$ | $1{,}2 \cdot 10^{-5}$ |

Normalpersonen liegend

$$\frac{SV}{V_H} = a' + b'f + c'f^2$$

| | a' | b' | c' |
|---|---|---|---|
| Gesamt RA-A | $1{,}32 \cdot 10^{-1}$ | $-3{,}23 \cdot 10^{-4}$ | $1{,}0 \cdot 10^{-6}$ |
| RA | $8{,}02 \cdot 10^{-1}$ | $-2{,}45 \cdot 10^{-3}$ | $4{,}6 \cdot 10^{-5}$ |
| RV | $1{,}54 \cdot 10^{-1}$ | $9{,}12 \cdot 10^{-3}$ | $-3{,}7 \cdot 10^{-5}$ |
| LU | $3{,}89 \cdot 10^{-1}$ | $-3{,}52 \cdot 10^{-3}$ | $1{,}6 \cdot 10^{-5}$ |
| LA | $3{,}30 \cdot 10^{-2}$ | $1{,}28 \cdot 10^{-2}$ | $-5{,}8 \cdot 10^{-5}$ |
| LV | $7{,}30 \cdot 10^{-2}$ | $7{,}90 \cdot 10^{-3}$ | $-2{,}3 \cdot 10^{-5}$ |
| GH | $1{,}52 \cdot 10^{-1}$ | $6{,}27 \cdot 10^{-4}$ | $1{,}0 \cdot 10^{-6}$ |

Nach Angaben von GAUER (1963), FORSBERG (1964) und LEWIS (1970) beträgt das Schlagvolumen bei sitzenden Personen 70 ml, das Blutvolumen des pulmonalen Kreislaufs 300-500 ml, das Herzvolumen 300-400 ml und somit das zentrale Blutvolumen 600-900 ml. Diese Werte bestätigen die aus den minimalen Transitzeiten errechneten Ejektionsfraktionen.

Die unterschiedlichen Werte der Gesamt-EF bei sitzenden (0,105) und liegenden Personen (0,116) entsprechen den Änderungen der Blutverteilung bei Veränderung der Körperlage. Beim Übergang vom Liegen zum Sitzen erhöht sich der Tonus der kapazitiven Gefäße in den Beinen nicht entsprechend der intravasalen hydrostatischen Druckzunahme (GAUER, 1972). Dies hat zur Folge, daß eine Verschiebung des Blutes aus dem intrathorakalen in den extrathorakalen Raum eintritt. Das Ausmaß dieser Verschiebung beträgt etwa 400 ml (GAUER, 1972). Bei liegenden Patienten ist somit das zentrale Blutvolumen um diese 400 ml größer als bei sitzenden Personen. Die bei liegenden Personen vergrößerten zentralen Blutvolumina führen zu einer besseren Herzfüllung und damit entsprechend dem Starling'schen Gesetz zu einem vergrößerten Schlagvolumen, das von GAUER mit etwa 120 ml angegeben wird. Somit beträgt das zentrale Blutvolumen bei liegenden Personen etwa das 9-10-fache des Schlagvolumens, ein Wert, der mit dem aus den minimalen Transitzeiten berechneten Wert für die Gesamt-EF gut übereinstimmt.

Betrachtet man die Abb. 42, so wird es offensichtlich, daß auch die Veränderungen der Ejektionsfraktion mit der Herzfrequenz davon abhängen, ob der Proband in sitzender oder liegender Stellung gemessen wurde. Wird das Segment des kleinen Kreislaufs (d.h. das Volumen zwischen rechtem Vorhof und Aorta) (Abb. 42a) gewählt, so verkleinert sich die EF bei sitzenden Personen mit steigender Herzfrequenz. Dagegen sind bei liegenden Personen keine signifikanten frequenzabhängigen Änderungen der entsprechenden Ejektionsfraktion nachweisbar.

Betrachtet man lediglich das Lungensegment (Abb. 42b), dann zeigt die Frequenzabhängigkeit der EF bei liegenden und sitzenden Personen den gleichen Trend. In beiden Fällen nimmt die EF mit steigender Herzfrequenz ab.

Demgegenüber weisen die EF des Gesamt-Herzens (EFGH) (Abb. 42c) deutliche Unterschiede auf. Während die EFGH bei sitzenden Personen mit steigender Herzfrequenz abnimmt, nimmt sie bei liegenden Personen mit steigender Herzfrequenz zu.

In der Literatur findet sich für die Beeinflussung der Frequenzabhängigkeit der Ejektionsfraktion durch die Körperposition keine befriedigende Erklärung. Schon die Frage, ob das Schlagvolumen bei einer Steigerung der Herzfrequenz zunimmt oder nicht, war lange Zeit umstritten. Aufgrund der Daten von RUSHMER (1955) wird heute jedoch die Auffassung weitgehend akzeptiert, daß das Schlagvolumen sowohl in sitzender als auch in liegender Position bei den unter den üblichen physiologischen Bedingungen auftretenden Änderungen der Herzfrequenz frequenzunabhängig ist. Dies kann wie folgt, erklärt werden:
Wie schon erwähnt, werden beim Übergang von der liegenden zur sitzenden Körperposition ungefähr 400 ml Blut aus dem intrathorakalen Raum in den extrathorakalen Raum verlagert. Diese 400 ml stellen bei den sitzenden Patienten eine mobilisierbare Reserve dar. Geht man davon aus, daß eine höhere Herzfrequenz einem erhöhten Sympathicustonus entspricht, so kann gefolgert werden, daß diese Mobilisierung bei einer erhöhten Herzfrequenz infolge des erhöhten Sympathicustonus und der damit verbundenen Volumenverminderung der Kapazitätsgefäße eintritt. Das Herz antwortet darauf mit einer erhöhten Vordehnung und entsprechend dem Starling'schen Gesetz mit einer Steigerung der Kontraktionskraft. Dies führt jedoch nicht zu einer Erhöhung des Schlagvolumens, da durch den erhöhten Sympathicustonus auch der periphere Widerstand - vornehmlich durch eine Vasokonstriktion im Bereich der kleinen Arterien und Arteriolen- gestiegen ist. Experimente von RUSHMER (1955) zeigen, daß die sympathicus-bedingte Erhöhung des Füllungsdrucks und die positiv inotrope Wirkung des Sympathicus durch die gleichzeitig eintretende Erhöhung des peripheren Widerstandes kompensiert werden.

Es kann also davon ausgegangen werden, daß das Schlagvolumen im Sitzen - aber auch, wie oben erwähnt, im Liegen-frequenzunabhängig ist, und somit die frequenzabhängigen Änderungen der Ejektionsfraktion Veränderungen des Systemvolumens widerspiegeln. Unter dieser Voraussetzung müssen die bei sitzenden Probanden gewonnenen Resultate dahingehend interpretiert werden, daß es mit Zunahme der Herzfrequenz zu einer Zunahme des zentralen Blutvolumens, des Lungenvolumens und des Herzvolumens kommt. Die Zunahme dieser Volumina dürfte dadurch erklärt werden, daß bei sitzenden Personen, wie schon erwähnt, bis zu 400 ml des extrathorakalen Blutvolumens mobilisierbar sind. Eine ähnliche Mobilisierung ist bei liegenden Patienten nicht mehr möglich, da beim Wechseln vom Sitzen zum Liegen bereits eine Verla-

gerung dieses Blutvolumens eingetreten ist. In Übereinstimmung mit dieser Interpretation zeigen die Daten, daß bei liegenden Patienten keine Änderungen der zentralen Blutvolumina feststellbar sind. Volumenverschiebungen bei liegenden Personen sind allerdings zwischen Herz- und Lungengefäßen zu beobachten. Wie Abb. 42c zeigt, kommt es zu einer Vergrößerung der Blutvolumina in der Lunge, während sich das Herzvolumen mit steigender Frequenz verkleinert. Dies läßt sich dadurch erklären, daß auch bei liegenden Personen der periphere Widerstand zwar durch eine Erhöhung des Sympathicustonus gesteigert wird, das Schlagvolumen darüber hinaus - wie schon erwähnt - konstant bleibt, eine Erhöhung der Kontraktionskraft jedoch über den Starling-Mechanismus infolge bereits weitgehend mobilisierter extrathorakaler Blutreserven nicht mehr möglich ist. Somit kann die Erhöhung des peripheren Widerstandes ausschließlich durch eine Erhöhung der Inotropie des Herzens kompensiert werden. Die positiv inotrope Wirkung ist mit einer Verkleinerung des Herzvolumens verbunden, was in den Messungen zum Ausdruck kommt.

## Der Quotient EF = $\frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{Segmentvolumen}}$ bei herzkranken Personen

Es wurden insgesamt 72 Personen mit Myokardkontraktilitätsminderung (Insuffizienz Grad I - II), 110 Personen mit Belastungsdyspnoe (Insuffizient Grad III) und 32 Personen mit manifester Herzinsuffizienz (Insuffizienz Grad IV) untersucht. Die frequenzkorrigierten aus den minimalen Transitzeiten berechneten Werte der Ejektionsfraktion sind für alle Gruppen in Tab. VIII angegeben. Wie zu ersehen ist, sind die EFs bei Herzinsuffizienz vermindert. Das Ausmaß der Verminderung ist abhängig vom klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit Myokardkontraktilitätsminderung waren die Veränderungen relativ gering. Bei Patienten mit Belastungsdyspnoe und Patienten mit manifester Herzinsuffizienz nahmen die pathologischen Werte mit dem steigenden Schweregrad zu (Feinendegen et al., 1975).

Ejektionsfraktionen des kleinen Kreislaufs (i.e. EFs des Kreislaufsegments zwischen rechtem Vorhof und Aorta) sind in Abb. 41b in Abhängigkeit von der Herzfrequenz dargestellt. Die Bezeichnungen für einzelne Patientengruppen entsprechen denen, die bei der Diskussion der minimalen Transitzeiten dieser Gruppe beschrieben wurden.

Während die durchschnittliche Ejektionsfraktion des kleinen Kreislaufs bei Versuchspersonen mit 10,3 % ermittelt wurde, liegen die entsprechenden Werte bei Personen mit beginnender Kontraktilitätsminderung des Myokards bei 9,3 % bei Personen mit Belastungsdyspnoe bei 8 % und bei Personen mit manifester Herzinsuffizienz bei 6,6 %.

TABELLE VIII

Ejektionsfraktionen bei Herzinsuffizienzen im Sitzen
normiert auf 80 Schläge/Min.
($\pm$ Standardabweichung in %)

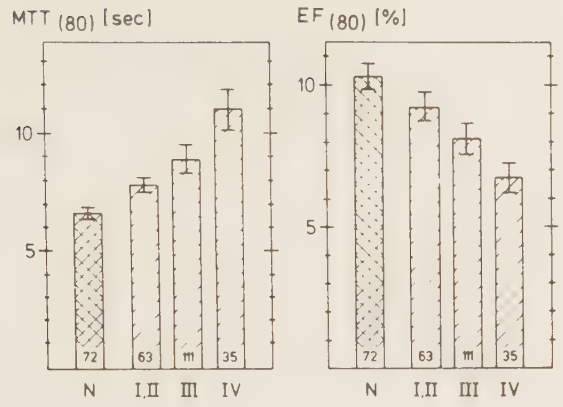
| Kreislaufsegment | Insuffizienzgrad I/II $\bar{x} \pm s_x$ % | III $\bar{x} \pm s_x$ % | IV $\bar{x} \pm s_x$ % |
|---|---|---|---|
| Gesamt-RA-A | 0.093 $\pm$ 5.2 | 0.08 $\pm$ 6.7 | 0.07 $\pm$ 7.9 |
| RA | 0.57 $\pm$ 29.2 | 0.44 $\pm$ 29.2 | 0.34 $\pm$ 33.5 |
| RV | 0.62 $\pm$ 22.9 | 0.54 $\pm$ 26.8 | 0.44 $\pm$ 29.5 |
| Lu | 0.19 $\pm$ 12.9 | 0.18 $\pm$ 15.2 | 0.15 $\pm$ 20.9 |
| LA | 0.53 $\pm$ 33.1 | 0.42 $\pm$ 27.2 | 0.32 $\pm$ 23.5 |
| LV | 0.53 $\pm$ 27.9 | 0.44 $\pm$ 30.5 | 0.36 $\pm$ 33.2 |

RA = rechter Vorhof
RV = rechter Ventrikel
LU = Lunge
LA = linker Vorhof
LV = linker Ventrikel

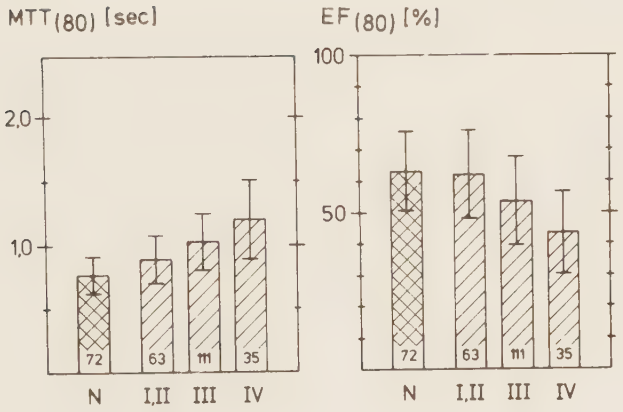
Es ist zu beobachten, daß die Standardabweichungen in den Ventrikeln relativ groß sind. Dabei sind die Veränderungen im rechten Ventrikel geringer als links (siehe Abb. 43). Die stärkste EF-Verkürzung zeigt die Gruppe mit Insuffizienz-Grad IV. Bei diesen 35 Patienten war die EF im rechten Ventrikel durchschnittlich auf 44 % und im linken Ventrikel auf durchschnittlich 36 % vermindert.

Eine zusammenfassende Betrachtung der bisher aufgeführten Daten läßt folgende Schlußfolgerung zu: Die für den gesamten kleinen Kreislauf vom rechten Vorhof bis zur Aorta einschließlich Lunge gemessenen MTTs und EFs zeigen die kleinsten Standardabweichungen. Sie stellen daher einen empfindlicheren Parameter zur Beurteilung der Herzfunktion dar als die Ventrikelwerte mit ihren relativ breiten Streuungen und besitzen daher die größte diagnostische Wertigkeit.

Gesamt - Segment




rechter Ventrikel




linker Ventrikel

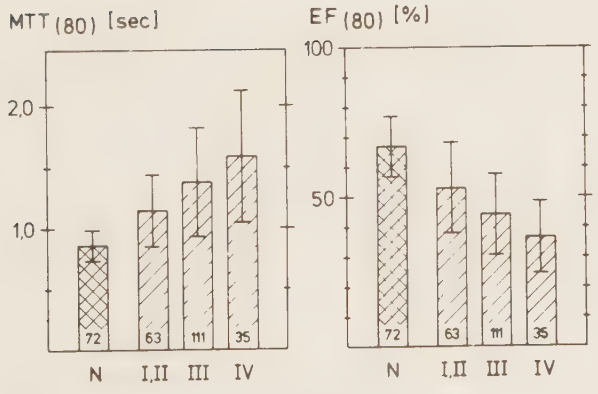



Abb. 43. Frequenznormierte minimale Transitzeiten (MTT) und Ejektionsfraktionen EF bei Normalpersonen (N) und Myokardinsuffizienzen der Schweregrade I bis IV (Einteilung entsprechend den Richtlinien der "American Heart Association"). Messungen wurden in sitzender Position durchgeführt (Feinendegen et al., 1975).

## 10. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit behandelt die zur Anwendung der Indikator-Dilutions-Methoden in der Radiokardiographie notwendigen theoretischen Grundlagen. Sie ist in folgende drei Teile gegliedert:

I.) Theorie der Indikator-Dilutions-Kurven

II.) Analyse einzelner aus der Indikator-Dilutions-Kurve in der Regel ermittelten Parameter (mittlere Kreislaufzeit, Gipfelzeit, minimale Transitzeit)

III.) Diskussion der minimalen Transitzeiten, die bei Normalpersonen erhalten worden sind.

### I. Theorie der Indikator-Dilutions-Kurven

Die Entwicklung der Indikator-Dilutions-Methoden ist mit dem Ziel vorangetrieben worden, ein von einer realen Flüssigkeit durchströmtes Rohrsystem in zweifacher Hinsicht zu charakterisieren. Einmal sollten Informationen über die Flußrate gewonnen werden, andererseits wurde die Relation zwischen System- und Flußvolumen gesucht. Diese Systemeigenschaften können aus radiokardiographisch erhaltenen Indikator-Dilutions-Kurven nur dann ermittelt werden, wenn die kausalen Zusammenhänge zwischen dem Verhalten des in der untersuchten Flüssigkeit transportierten Indikators und den erwähnten Systemeigenschaften bekannt sind. Dies bedeutet, daß es sich bei der Interpretation der Indikator-Dilutions-Kurven um ein indirektes Verfahren handelt. Dieses Verfahren ist nur dann statthaft, wenn es gelingt, für die Indikator-Bewegung in einem gegebenen System solche Modell-Vorstellungen zu entwickeln, welche die in einem realen Experiment bestehende Situation approximieren. Eine derartige Modell-Vorstellung wurde im ersten Teil der vorliegenden Arbeit entwickelt. Hierbei war es zuerst notwendig, differenziert zu analysieren, inwieweit sich die einzelnen systemeigenen und systemfremden Faktoren auf die Entwicklung der Indikator-Dilutions-Kurve auswirken.

Da die laminare und turbulente Strömung die Entwicklung der Indikator-Dilutions-Kurve prinzipiell unterschiedlich beeinflussen, mußte zuerst untersucht werden, welche Strömung in den einzelnen Kreislauf-

abschnitten vorliegt. Die Analyse der in der Literatur vorliegenden Daten zeigt, daß, abgesehen von periphären gefäßwandnahen Randschichten, die lediglich 10 % des Radius ausmachen, in allen Kreislaufabschnitten eine laminare Strömung existiert.

Die Entwicklung der Indikator-Dilutions-Kurve wird jedoch nicht nur durch die Art der Strömung im untersuchten System, sondern auch durch: 1.) die Art, wie der Indikator appliziert wird,
2.) die Art, wie der Indikator registriert wird und
3.) die Indikator-Dispersion im System selbst

in entscheidender Weise beeinflußt.

Indikator-Applikation - räumliche Aspekte

Bei der Beschreibung der Indikator-Applikation muß berücksichtigt werden, daß die räumliche Verteilung der Indikator-Partikel und damit auch die Verteilung der Konzentration entlang des Applikations-Querschnittes nicht immer homogen sein muß. Es konnte gezeigt werden, daß der Indikator einmal so appliziert werden kann, daß jede den Applikations-Querschnitt kreuzende Flüssigkeitsschicht pro Querschnitts- und Zeiteinheit die gleiche Indikatormenge erhält. Man spricht dann von einer sog. Querschnitts-Markierung. Diese Art der Markierung wird im Experiment dann realisiert, wenn am Applikationsort eine gut entwickelte Turbulenz erreicht werden kann, die aber nach - verglichen mit der Experimentdauer - kurzer Zeit in eine laminare Strömung übergeht, ist demgegenüber im gesamten Applikations-Querschnitt die Indikator-Konzentration gleich, so handelt es sich um dies sog. Flußmarkierung. Diese Art der Markierung ist dann experimentell realisiert, wenn am Applikationsort entweder im Verlauf des Experiments eine anhaltende, gut entwickelte Turbulenz erreicht werden kann, oder, wenn der Indikator in einem Gefäßquerschnitt appliziert wird, in dem die Turbulenz schon existiert. Die Analysen zeigen, daß, je nachdem, welche der beiden Möglichkeiten der Markierung angewandt wird, zwei völlig unterschiedliche Indikator-Dilutions-Kurven im selben System erhalten werden können.

Indikator-Applikation - zeitliche Aspekte

Auch die Applikations-Dauer beeinflußt den Verlauf der Indikator-Dilutions-Kurve in entscheidender Weise. Bei theoretischen Überlegungen

müssen folgende drei Fälle getrennt diskutiert werden:

1.) Impuls-Injektion,
2.) Einmalige rasche Injektion,
3.) Dauerinfusion

Diese Einteilung ist notwendig, da die Interpretation der in diesen einzelnen Fällen erhaltenen Indikator-Dilutions-Kurven prinzipiell unterschiedlich ist. Es konnte gezeigt werden, daß die in der Literatur sehr häufig vertretene Annahme, daß die bei der Dauerinfusion erhaltene Indikator-Dilutions-Kurve ein Integral jener Kurve ist, die bei einmaliger rascher Injektion erhalten wird, nicht immer gültig ist.

Indikator-Registration

Auch die Wahl der Meßanordnung am Registrierort determiniert in entscheidender Weise den Verlauf der Indikator-Dilutions-Kurve. Da bei den üblichen Registrations-Methoden nicht die einzelnen lokalen Konzentrationswerte, sondern ihr Mittelwert registriert wird, und da die Mittlung durch die Wahl der Meßanordnung bestimmt ist, kann sie je nach Meßanordnung auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Mittelt man z.B. bei der Transillumination die Konzentration entlang des gesamten Querschnitts, so erhält man die sog. mittlere Querschnitts-Konzentration. Wendet man dagegen Methoden an, bei denen eine Probenentnahme durchgeführt wird, so erhält man die sog. mittlere Flußkonzentration. Selbst bei gleicher Markierung führen diese zwei unterschiedlichen Registrations-Methoden im gleichen System zur Entwicklung unterschiedlicher Indikator-Dilutions-Kurven. Deshalb wurden auch die beiden Verfahren zur Mittlung der Indikator-Konzentration in der vorliegenden Arbeit in Bezug auf ihren Einfluß auf die Entwicklung der Indikator-Dilutions-Kurve analysiert.

Indikator-Dispersion im System selbst

Ein grundsätzlicher Faktor, der in der Form der Indikator-Dilutions-Kurve zum Ausdruck kommt, resultiert aus der Tatsache, daß die einzel-

nen mit dem Flüssigkeitsstrom transportierten Indikator-Partikel während ihrer Passage durch das untersuchte System nicht nur verschieden lange Wegen zurücklegen, sondern auch unterschiedliche Geschwindigkeiten besitzen. Um abschätzen zu können, inwieweit diese Prozesse im Verlauf der Indikator-Dilutions-Kurve ihren Ausdruck finden, wurden Modell-Vorstellungen entwickelt, die die Indikator-Dispersion in einem Rohrsystem bei allen möglichen Kombinationen der Indikator-Applikation und Registration mathematisch beschreiben. Die hierbei gewonnenen Resultate zeiggen, daß im Prinzip bei einer Impulsinjektion, je nachdem, welche Kombination der Applikations- und Registrationsarten gewählt wird, drei Funktionen existieren:

a) $1/t$ - sog. lineare Abhängigkeit
b) $1/t^2$ - sog. quadratische Abhängigkeit und
c) $1/t^3$ - die sog. kubische Abhängigkeit,

die die Indikator-Dilutions-Kurve in ein und demselben System beschreiben. Berücksichtigt man, daß in einem bestimmten System nur eine Verteilung der Passagezeiten existieren kann, so ist es offensichtlich, daß die in der Literatur sehr oft benutzte Annahme, daß die Indikator-Dilutions-Kurve die Verteilung der Passagezeiten wiedergibt, nicht immer erfüllt wird. Die Analyse zeigt, daß im betrachteten System die Verteilung der Passagezeiten allein durch den quadratischen Verlauf ($1/t^2$) charakterisiert ist. Die restlichen zwei Verläufe der Indikator-Dilutions-Kurve - linearer und kubischer Verlauf - sind durch die Wirkung der systemfremden Einflüsse bedingt. Während bei dem linearen Verlauf die mangelhafte Kongruenz zwischen der Verteilung der Passagezeiten und dem Verlauf der Indikator-Dilutions-Kurve durch die Überbewertung der sich in den wandnahen langsam bewegenden Schichten befindlichen Indikator-Partikel bedingt ist, ist sie beim kubischen Verlauf auf die Überbewertung jener Indikator-Partikel, die sich in den schnellen achsialen Flüssigkeitsschichten befinden, zurückzuführen.

## II. Analyse einzelner aus der Indikator-Dilutions-Kurve in der Regel ermittelte Parameter

### Die mittlere Kreislaufzeit

Es konnte gezeigt werden, daß im Herzen, welches in erster Näherung als ein erweitertes Rohr, das von einer realen Flüssigkeit durch-

strömt wird, betrachtet werden kann, die aus radiokardiographisch erhaltenen Indikator-Dilutions-Kurven ermittelten mittleren Kreislaufzeiten in keiner Beziehung zum Quotienten aus Segment- und Zeitvolumen stehen.

Diese von der Literatur stark abweichende Feststellung basiert auf folgenden Tatsachen:

1.) Bei extern durchgeführten radiokardiographischen Messungen handelt es sich um eine Registrierung der mittleren Querschnittskonzentration.

2.) Darauf folgt, daß, je nachdem, welche Indikator-Applikations-Art angewandt wird, folgende zwei unterschiedliche Verläufe der Indikator-Dilutions-Kurve erhalten werden können:

   a) ein linearer Verlauf ($1/t$) bei der Querschnittsmarkierung,
   b) ein quadratischer Verlauf ($1/t^2$) bei der Flußmarkierung.

Wenn es sich um einen linearen Verlauf handelt, dann divergiert das Integral

$$\frac{\int_0^\infty t.c(t).dt}{\int_0^\infty c(t).dt} \qquad (155)$$

durch den die mittleren Kreislaufzeiten definiert sind.

Dies bedeutet, daß hierbei, je nachdem, wie weit und wie gut die Indikator-Dilutions-Kurve extrapoliert wird, jeder beliebige Wert erhalten werden kann.

Auch, wenn es sich um einen quadratischen Verlauf handelt, bei dem die Indikator-Dilutions-Kurve die Verteilung der Passagezeiten widerspiegelt, kann das Postulat, daß die mittleren Transitzeiten einen Ausdruck für den Quotienten aus System- und Zeitvolumen darstellen, nicht aufrecht erhalten werden. Dieses Postulat basiert auf der Annahme, daß die mittlere Transitzeit der mittleren Geschwindigkeit eindeutig zugeordnet werden kann. Dies ist jedoch nur dann der Fall, wenn es sich bei der mittleren Transitzeit um ein harmonisches Mittel handeln würde. Da es sich definitionsgemäß bei der mittleren Transitzeit um einen arithmetischen Mittelwert handelt, und der harmo-

nische Mittelwert mit dem arithmetischen nicht identisch ist, müssen die bisherigen Interpretationen der mittleren Transitzeit als ungültig angesehen werden.

Die Gipfelzeit

Es konnte gezeigt werden, daß die Gipfelzeiten von den systemfremden Parametern (Injektions-Dauer und Breite des Sondenblickfeldes) so stark abhängig sind, daß sie, vor allem bei Messungen in kleinen Abschnitten des Kreislaufs unter Umständen mehr Information über die Variationen in der eigenen Meßanordnung als über die Veränderungen im Kreislaufabschnitt selbst liefern können. Die Gültigkeit dieser Feststellung wurde in einer Parameterstudie demonstriert.

Ein Grundlage für diese Parameterstudie stellen die Beziehungen dar, die für die Beschreibung der in der oberen Hohlvene radiokardiographisch erhaltenen Indikator-Dilutions-Kurve entwickelt worden sind. Ein Vergleich der aufgrund dieser Beziehung vorausgesagten Indikator-Dilutions-Kurve mit den über der oberen Hohlvene gemessenen Daten bestätigte, daß das gewählte mathematische Modell die in diesem Kreislaufabschnitt vorherrschende Indikator-Dispersion mit ausreichender Genauigkeit beschreibt.

Die Erscheinungszeit

Im Gegensatz zu den beiden oben genannten Zeiten konnte demonstriert werden, daß die Erscheinungszeiten einen Parameter darstellen, der von der Variation der systemfremden Faktoren weitgehend unabhängig ist, der aber die Variation der systemeigenen Parameter (Flußvolumen und Systemvolumen) eindeutig wiedergeben kann.

Von dieser Feststellung ausgehend sind im weiteren Verlauf der Arbeit auch die meßmethodischen Grundsätze diskutiert worden, die bei der Bestimmung der Erscheinungszeiten aus radiokardiographisch erhaltenen Indikator-Dilutions-Kurven zu berücksichtigen sind. Dabei sind insbesondere die Auswahlprinzipen analysiert worden, nach denen die Bereiche bestimmt werden müssen, aus denen die Aktivität registriert wird.

Die minimalen Transitzeiten

Eine Analyse der Eigenschaften der Erscheinungszeiten zeigte, daß die minimalen Transitzeiten (MTTs), die als Unterschiede der Erscheinungszeiten in nacheinander eingeordneten Segmenten definiert sind, dem Quotienten aus Segment- und Flußvolumen eindeutig zugeordnet werden können. Während die minimalen Transitzeiten in einfachen Rohren den erwähnten Quotienten direkt proportional sind, muß in Kreislaufabschnitten wie dem Herzen die Tatsache berücksichtigt werden, daß diese durch einen Klappenapparat periodisch geöffnet und geschlossen werden. Die mathematische Analyse zeigt, daß die Beziehung zwischen minimalen Transitzeiten und dem Quotienten aus enddiastolischem Ventrikelvolumen und Schlagvolumen durch folgende Formel wiedergegeben wird:

$$\frac{\text{enddiastolisches Volumen}}{\text{Schlagvolumen}} = \frac{MTT - n \cdot t_d}{t_s} \qquad (156)$$

Hierbei bezeichnet n die Anzahl der in den MTT beinhalteten Herzzyklen, MTT die minimalen Transitzeiten für den entsprechenden Ventrikel, $t_d$ die Diastolendauer und $t_s$ die Systolendauer.

III: Diskussion der minimalen Transitzeiten, die bei Normalpersonen erhalten worden sind

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit werden jene Resultate vorgestellt, die bei Messungen der minimalen Transitzeiten in einem Kollektiv von Normalpersonen ermittelt wurden. Es wird gezeigt, daß die minimalen Transitzeiten von der Herzfrequenz stark abhängig sind. Bei sitzenden Personen ergibt sich eine lineare Abhängigkeit. Die kleine Streuung der minimalen Transitzeiten um die Regressionslinie erlaubt es, sie auf eine arbitrarisch gewählte Herzfrequenz von 80 Schlägen/Min. zu normieren. Wählt man als Segment den kleinen Kreislauf, so erhält man für die entsprechenden normierten minimalen Transitzeiten eine Standardabweichung von 4 %. Diese außerordentlich enge Streuung ist darauf zurückzuführen, daß die minimalen Transitzeiten dem Quotienten aus zwei Kreislaufvolumina proportional sind und damit invariant gegenüber extrakardialen Einflüssen wie z.B. Körpergröße und Körpergewicht.

Abschließend sind in dieser Arbeit die bei Normalpersonen ermittelten Ejektionsfraktionen denen von Patienten mit manifester Herzinsuffizienz gegenübergestellt.

## 11. ANHANG I

## THEORETISCHE BESCHREIBUNG EINER INDIKATOR-DILUTIONS-KURVE IN EINEM ROHRSYSTEM, IN DEM ZWISCHEN LAMINAR DURCHSTROMTEN SEGMENTEN EINE HOMOGEN MISCHENDE KAMMER EINGESCHLOSSEN IST

Als komplett mischende Kammer wird hierbei ein Rohrabschnitt zwischen $z=z_1$ und $z=z_2$, in dem es zu einer homogenen Mischung aller Blutbestandteile mit dem Indikator kommt, definiert.

In diesem Anhang soll analysiert werden, welche Konsequenzen die Existenz einer solchen Mischungskammer in einfachen Rohrsystemen für die Interpretation der Indikator-Dilutions-Kurven hat. Die hier präsentierten Resultate basieren auf den Analysen von GONZALEZ-FERNANdez (1962). GONZALEZ-FERNANDEZ ging bei seinen Analysen von einem Modell aus, das in Abb. 44 dargestellt ist.

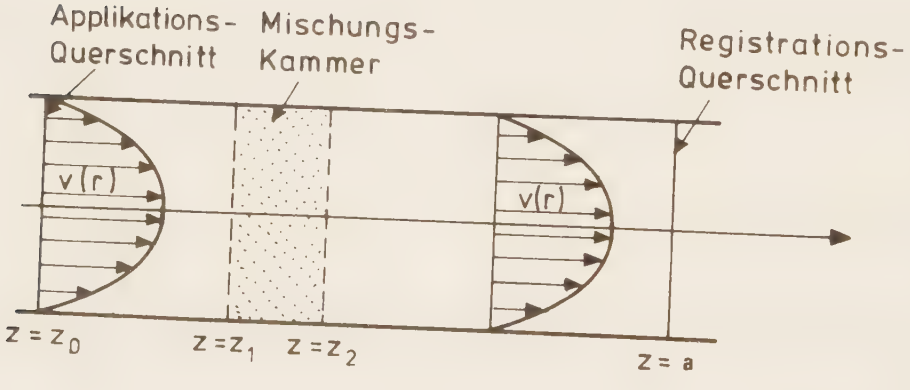



*Abb. 44*

Es handelt sich um einen zylindrisches Rohr, in dem in den Segmenten $z_o \leqq z \leqq z_1$ und $z_2 \leqq z \leqq a$ die Querschnittsverteilung der Geschwindigkeiten v(r) parabolisch ist, und in dem das Segment zwischen $z_1$

und $z_2$ als vollkommen mischende Kammer betrachtet werden kann. Es wird angenommen, daß die Segmente $(z_o, z_1)$, $(z_1, z_2)$ und $(z_2, a)$ als linearer Filter, die in eine Reihe so eingeordnet sind, daß der Output des einen den Input des nächsten repräsentiert, betrachtet werden können, so daß die Gesamt-System-Verteilungsfunktion h(t) durch die Verteilungs-Funktion der einzelnen Segmente $h_1$, $h_2$, $h_3$ wie folgt determiniert ist:

$$h = h_1 * h_2 * h_3 \qquad (158).$$

Die applizierte Menge wird als q bezeichnet, die Erscheinungszeiten in $z_1$ und a, als $t_{o1}$ und $t_{oa}$, und die minimalen Passagezeiten zwischen $z_1$, $z_2$ und a als $t_{1a}$ und $t_{2a}$.

## MISCHKAMMER AM REGISTRIERORT

Als erstes Beispiel wird der Fall analysiert, in dem die Mischkammer am Registrierort ist.

Der Indikator sei in $z = z_o$ als Impuls-Input-Flußmarkierung im Rohr appliziert, gesucht wird der Konzentrationsverlauf in der Mischkammer, die sich am Registrierort befindet $(z_1, z_2)$ (Abb. 45)

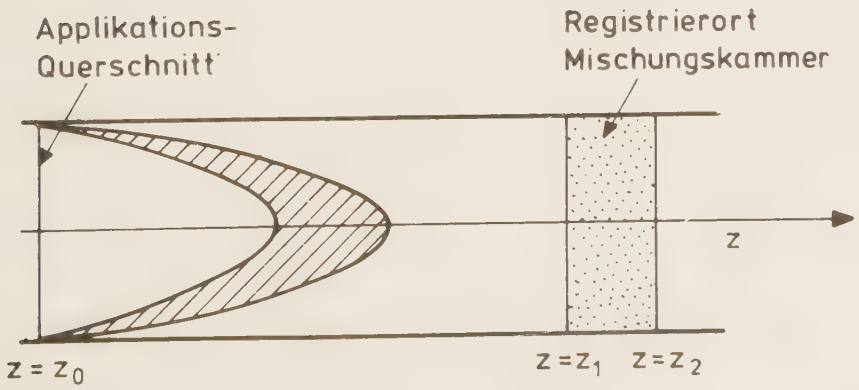



Abb. 45

Diese Konzentration ist entsprechend (12) und (13) die gleiche, unabhängig davon, ob sie im Sinne des mittleren Querschnitts oder der mittleren Flußkonzentration betrachtet wird. Daraus folgt, daß es ausreicht, nur eine dieser Konzentrationen zu bestimmen.

Entsprechend (35c) ist die Flußkonzentration des Indikators im Querschnitt $z_1$ durch folgende Beziehungen gegeben:

$$\bar{c}_{F_1}(t) = \begin{cases} 0 & 0 \leq t \leq t_{o1} \\ \frac{q}{F} \cdot 2\, t_{o1}^{\,2} \cdot \frac{1}{t^3} & t \leq t_{o1} \end{cases} \tag{159}$$

wobei

$$t_{o1} = \frac{z_1 \cdot \pi \cdot R^2}{2F} \tag{160}$$

Da das Intervall zwischen $z_1$ und $z_2$ eine komplett mischende Kammer darstellt, ist die für diese Kammer entsprechende Verteilungsfunktion $h_M(t)$ in folgender Form zu erwarten:

$$h_M(t) = \frac{F}{V_1} \cdot e^{-\frac{F}{V_1} \cdot t} \qquad (t \leq 0) \tag{161}$$

wobei

$$V_1 = (z_2 - z_1) \cdot \pi R^2 \tag{162}.$$

Entsprechend Stephenson (1948) ist die mittlere Flußkonzentration im Querschnitt $z_2$ und damit auch die Konzentration des Indikators in den komplett mischenden Kammern durch folgende Beziehung gegeben:

$$\bar{c}_{F_2}(t) = \int_0^t c_{F_1}(t) \cdot h(t-\tau) \cdot d\tau$$

und deshalb

$$\bar{c}_{F_2} = c_M(t) = \begin{cases} 0 & 0 \leq t \leq t_{o1} \\ \frac{q}{F} \cdot 2 \cdot t_{o1}^2 \cdot \int_{t_{o1}}^{t} \frac{1}{\tau^3} \cdot \frac{F}{V_1} \cdot e^{-\frac{F}{V_1} \cdot (t-\tau)} \cdot d\tau & t \leq t_{o1} \end{cases} \qquad (163)$$

Weil im gesamten Querschnitt die gleiche Konzentration herrscht, kann $c_M(t)$ auch als mittlere Querschnittskonzentration betrachtet werden.

Es ist offensichtlich, daß im Grenzfall $z_2 \to z_1$ die Beziehung (163) in die Beziehung (159) übergeht. Dies bedeutet, daß die Beziehung (159) durch die Beziehung (163) so exakt approximiert werden kann, wie man will, vorausgesetzt, daß man in der Lage ist, die Mischkammer $(z_1, z_2)$ dünn genug zu realisieren. Berücksichtigt man, daß die Beziehung (159) ein Ausdruck für die mittlere Flußkonzentration ist, so ist es offensichtlich, daß die Existenz einer unendlich dünnen, komplett mischenden Kammer in $z_2$ die Registration der mittleren Flußkonzentration nicht beeinflußt. Demgegenüber gilt dies nicht für den Fall, daß die mittlere Querschnittskonzentration registriert wird. In diesem Fall wird nicht mehr die registrierte Konzentration die ur-

sprünglich für die mittlere Querschnitts-Konzentration beschriebenen Charakteristiken besitzen. Es kommt vielmehr dazu, daß, wenn im Registrations-Querschnitt eine Vollkommen-Mischkammer existiert, die bei der Transillumination registrierte Aktivität nicht der mittleren Querschnitts-Konzentration, sondern der mittleren Flußkonzentration entspricht.

## MISCHKAMMER AM APPLIKATIONSORT

Die Existenz der Mischung in dieser Kammer ist allerdings auf die Injektionsdauer beschränkt, wie es bei der Pulsinjektion der Fall ist.

Nehmen wir an, daß in einem zylindrischen Rohr eine parabolische Geschwindigkeitsverteilung herrscht. Weiterhin nehmen wir an, daß zur Zeit $t = 0$ im Segment $(z_1, z_2)$ der Indikator als Impuls-Input untergebracht ist, so daß zu dieser Zeit die Indikatorkonzentration im Abschnitt $(z_1, z_2)$ gleichmäßig ist (Abb. 46).

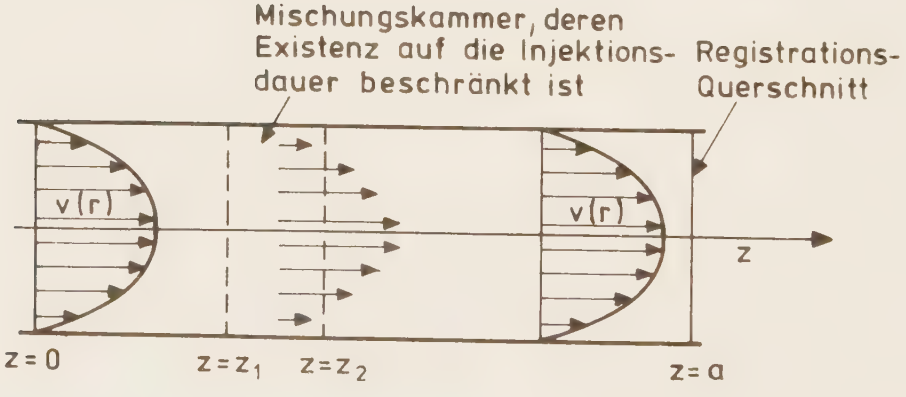



*Abb. 46*

Unter dieser Voraussetzung errechnet sich die initiale Konzentration im Segment $(z_1, z_2)$ als die Menge q, die zur Zeit $t_o$ im Segment

appliziert wurde, dividiert durch das Segmentvolumen $V_1 = \pi \cdot R^2 \cdot (z_2 - z_1)$:

$$\frac{q}{\pi \cdot (z_2 - z_1) \cdot R^2} \qquad (164).$$

Wenn nach Beendigung der Applikation dem Strom freigegeben wird, seine ursprüngliche Gestalt einzunehmen, d.h., es bildet sich nach Injektionsende auch im Segment $(z_1, z_2)$ die laminare Strömung, was bei der schnellen Injektion zu erwarten ist, bleibt der Indikator stets zwischen zwei Rotationsparaboloiden eingeschlossen, wie es in Abb. 46a dargestellt ist.

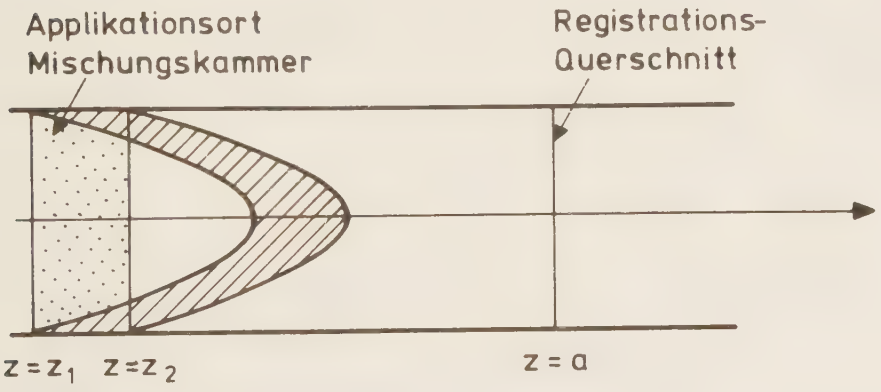



Abb. 46a

Bezeichnet man

$$t_{2a} = \frac{a - z_2}{v_{max}} \qquad (165).$$

die Erscheinungszeit der ersten schnellsten Partikel im Registrierbereich und als

$$t_{1a} = \frac{a - z_1}{v_{max}} \tag{166}$$

die Zeit, zu der die letzten Partikel in der schnellsten Schicht den Registrierbereich a verlassen, so kann für die mittlere Querschnittskonzentration in Punkt a geschrieben werden:

$$\bar{c}_Q(t) = \begin{cases} 0 & 0 \leq t \leq t_{2a} \\ \dfrac{q}{\pi\cdot(z_2-z_1)\cdot R^2 \cdot \pi R^2 \cdot da} \displaystyle\int_0^{\left[R^2-\frac{(a-z_2)\pi R^4}{2Ft}\right]^{0,5}} 2\pi\cdot r\cdot dr\cdot d\varphi = \dfrac{q}{(z_2-z_1)\pi R^2}\left[1-\dfrac{a-z_2}{2Ft}\cdot\pi R\right. & t_{2a} \leq t \leq t_{1a} \\ \dfrac{q}{\pi\cdot(z_2-z_1)\cdot R^2 \cdot da\cdot\pi R^2} \displaystyle\int_{\left[R^2-\frac{a-z_1}{2Ft}\pi R^4\right]^{0,5}}^{\left[R^2-\frac{a-z_2}{2Ft}\pi R^4\right]^{0,5}} 2\cdot\pi\cdot r\cdot dr \cdot da = \dfrac{q}{2F\cdot t} & t \leq t_{1a} \end{cases} \tag{167}$$

Für den Fall, daß wir q konstant halten, aber das Segment $(z_1, z_2)$ verkleinern, erhalten wir eine System-Antwort:

$$\bar{c}_Q(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t \leq t_{1a} \\ \dfrac{q}{2\cdot t\cdot F} & t \geq t_{1a} \end{cases} \tag{168}$$

Vergleicht man die Formel (168) mit (38c), ist es offensichtlich, daß es sich im beschriebenen Fall um die Querschnittsmarkierung handelt. Daraus folgt, daß die physikalischen Bedingungen, die bei einer raschen Injektion des Indikators im Blutgefäß, in dem laminare Strömung existiert, entstehen, durch die Querschnittsmarkierung am besten approximiert sind.

## MISCHKAMMER AM APPLIKATIONSORT

Die Mischung in dieser Kammer existiert im gesamten Experiment-Verlauf.

Applizieren wir zur Zeit $t_o$ q Einheiten des Indikators in die vollkomen mischende Kammer ($z_1 \leq z \leq z_2$) und beobachten wir die mittlere Querschnittskonzentration im Querschnitt $z = A$. Da es sich um eine komplette Mischung handelt, ist die Konzentration im Segment ($z_1$, $z_2$) und damit auch im Querschnitt $z_2$

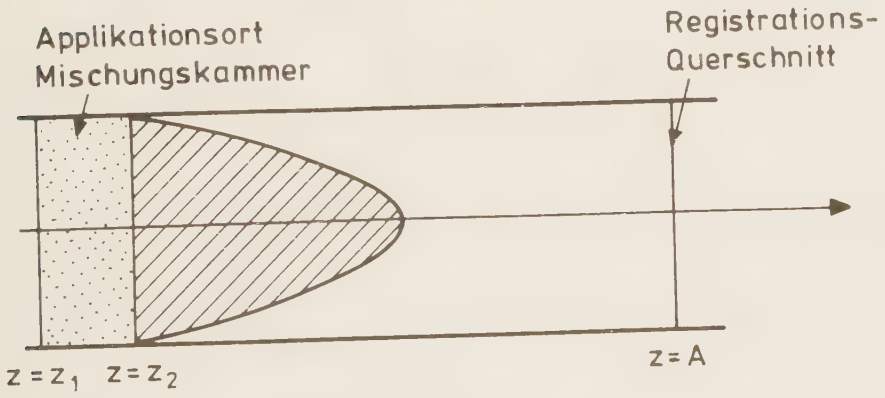



Abb. 47

überall einheitlich und ist gleich

$$c(t) = \frac{F}{V_1} \cdot e^{-\frac{F}{V_1} \cdot t} \qquad (169).$$

Deshalb kann sie auch im Querschnitt $z_2$ als mittlere Querschnittskonzentration betrachtet werden. Berücksichtigt man, daß für die Verteilungsfunktion h(t) im Segment $(z_2,a)$ aufgrund (207)

$$h(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t \leq t_{2a} \\ \\ \dfrac{1}{t^2} & t \geq t_{2a} \end{cases} \tag{170}$$

gilt, kann unter Anwendung von(161)und(170)für die mittlere Querschnittskonzentration c(t) im Querschnitt $z = A$ folgende Beziehung erhalten werden:

$$c(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t < t_{2a} \\ \\ \dfrac{q}{F} \cdot t_{2a} \cdot \displaystyle\int_{t_{2a}}^{t-t_{2a}} \dfrac{F}{V_1} \cdot e^{-\frac{F}{V_1}\cdot\tau} \cdot \dfrac{1}{(t-\tau)^2} \cdot d\tau & t > t_{2a} \end{cases} \tag{171}$$

Beim Übergang $z_2$ zu $z_1$ erhalten wir

$$\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 & 0 \leq t < t_{1a} \\ \\ \dfrac{q}{F} \cdot t_{1a} \cdot \dfrac{1}{t^2} & t > t_{1a} \end{cases} \tag{172}.$$

Ein Vergleich der Beziehungen (172) und (36c) zeigt, daß es sich in diesem Fall um eine Flußmarkierung handelt. Es ist offensichtlich, daß diese Situation solch einem Experiment entspricht, in dem man durch einen unter hohen Druck applizierten Indikator in Kammer ($z_1$, $z_2$) eine permanente Turbulenz und damit eine ständige Mischung erreicht und im Querschnitt z = A die mittlere Querschnittskonzentration registriert.

Betrachtet man die bisher erhaltenen Resultate, die für den Fall einer Pulsinjektion erhalten worden sind, so stellt man fest, daß je nachdem, welche Stromverhältnisse in dem Applikationsort herrschen, bei der Pulsinjektion sowohl die Flußmarkierung als auch die Querschnittsmarkierung erhalten werden kann. Während in dem Fall, daß bei der Injektion im Applikations-Querschnitt eine vorübergehende Turbulenz erzielt wurde, eine Querschnittsmarkierung erreicht wird, muß in dem Fall, daß im Applikations-Querschnitt die Turbulenz als Dauerzustand existiert, die Markierung als Flußmarkierung betrachtet werden.

Betrachtet man demgegenüber den Fall, in dem in einer vollkommen mischenden Kammer ($z_1$, $z_2$) der Indikator mit konstanter Geschwindigkeit appliziert wird, so kann entsprechend der Berechnung von Gonzales-Fernandez die mittlere Flußkonzentration im Querschnitt z = A durch folgende Beziehung beschrieben werden:

$$\bar{c}(t)=\begin{cases} 0 & 0 \leq t < t_{2a} \\ \frac{\mu}{F}\cdot t_{2a}\cdot \int\limits_{t_{2a}}^{t} d\tau \int\limits_{0}^{\tau-t_{2a}} \frac{F}{V_1}\cdot e^{-\frac{F}{V_1}\cdot\sigma}\cdot \frac{1}{(t-\sigma)}2\cdot d\sigma & t \geq t_{2a} \end{cases} \tag{173}$$

und wenn $z_2 > z_1$ dann erhält man:

$$\bar{c}(t)=\begin{cases} 0 & 0 \leq t < t_{1a} \\ \frac{\mu}{F}\ t_{1a} \int\limits_{t_{1a}}^{t} \frac{d\tau}{\tau^2} = \frac{\mu}{F}\ \left(1-\frac{t_{1a}}{t}\right) & t \geq t_{1a} \end{cases} \tag{174}$$

d.h., wir erhalten einen Ausdruck, der vollkommen der Beziehung (36a) entspricht. Dies bedeutet allerdings, daß in diesem Fall die Antwort zur Dauerinfusion des Indikators als Integral der Antwort zur Pulsinjektion betrachtet werden kann.

Betrachtet man abschließend die Resultate, die bisher erhalten worden sind, ergeben sich folgende Konsequenzen für die Interpretation der Zusammenhänge zwischen der Pulsinjektion und der Dauerinfusion des Indikators:

1.) Die Bedingungen, die normalerweise bei der Pulsinjektion von q Einheiten des Indikators im Volumen zwischen $(z_1, z_2)$ erreicht werden i.e. eine lokale vorübergehende Turbulenz in $(z_1, z_2)$, die während der Applikation anhält und die nach Applikationsende in eine laminare Strömung übergeht, sind derart, daß die Markierung, die hierbei erzielt wird, als Querschnittsmarkierung betrachtet werden muß (Beziehung 172).

2.) Demgegenüber sind die Bedingungen, die durch eine Dauerinfusion des Indikators mit konstanter Geschwindigkeit hervorgerufen sind, als eine lokale Turbulenz, die während des gesamten Verlaufs des Experiments anhält, anzusehen, so daß die Markierung als Flußmarkierung betrachtet werden muß.

Ein Vergleich der Beziehungen (172) und (174) zeigt, daß die Antwort des Systems auf die Dauerinfusion nicht als Integral-Kurve der Antwort auf die Pulsinjektion betrachtet werden darf. Wenn man allerdings in der Lage ist, durch eine Pulsinjektion des Indikators eine lokale Turbulenz zu initiieren, die dann aus irgendwelchen Gründen anhält, oder man appliziert den Indikator in einen Raum, wo die Turbulenz schon präexistiert hat, dann ist es offensichtlich, daß auch die Systemantwort, die nach der Dauerinfusion erhalten wird, als die Integralkurve zu der Systemantwort nach einer Pulsinjektion zu betrachten ist.

Antwort des Systems für den Fall, daß die Misch-Kammer zwischen Applikations- und Registrierort positioniert ist.

Zur Zeit $t = 0$ sei der Indikator im Querschnitt $z = z_o$ als eine Impuls-Input-Flußmarkierung appliziert. Gesucht wird, unter der Voraussetzung, daß zwischen $z = z_o$ und $z = A$ eine vollkommen mischende Kammer ($z_1$, $z_2$) existiert (Abb. 48), die mittlere Flußkonzentration im Querschnitt $z = A$.

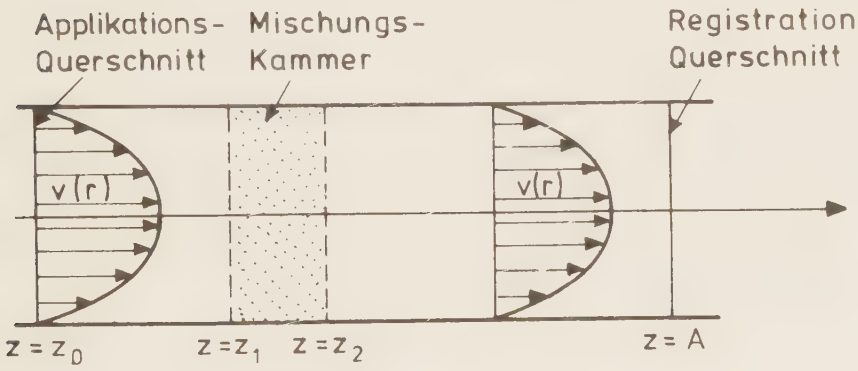



Abb. 48

Es gilt:

$$\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t < t_{o1} + t_{o2} \\ \frac{q}{F} \cdot 4 t_{o1}^2 \cdot t_{2a}^2 \cdot \int_{t_{o1}}^{t - t_{2a}} \frac{1}{(t-\lambda)^3} \cdot d\lambda \cdot & \\ \cdot \int_{t_{o1}}^{\lambda} \frac{1}{\tau^3} \cdot \frac{F}{V_1} \cdot e^{-\frac{F}{V_1}(\lambda - \tau)} \cdot d\tau & t > t_{o1} + t_{2a} \end{cases} \qquad (175)$$

und wenn $z_1 \rightarrow z_2$, dann gilt:

$$\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t < t_{o1} + t_{1a} \\ \frac{q}{F} \cdot 4 \cdot t_{o1}^2 \cdot t_{1a}^2 \int_{t_{o1}}^{t-t_{1a}} \frac{1}{\lambda^3} \cdot \frac{1}{(t-\lambda)^3} \cdot d\lambda & t_{o1}+t_{1a} < t \end{cases} \qquad (176)$$

Das Integral (176) kann analytisch gelöst werden,

für $t > t_{o1} + t_{1a} = t_{oa}$

$$c(t) = \frac{q}{F} \cdot 4 \cdot t_{o1}^2 \cdot t_{1a}^2 \left[ \frac{1}{2t^3} \left( \frac{1}{t_{o1}^2} + \frac{1}{t_{1a}^2} \right) - \frac{1}{2t^3} \left( \frac{1}{(t-t_{o1})^2} + \frac{1}{(t-t_{1a})^2} \right) \right.$$

$$+ \frac{3}{t^4} \left( \frac{1}{t_{o1}^2} + \frac{1}{t_{1a}^2} \right) - \frac{3}{t^4} \left( \frac{1}{t-t_{o1}} + \frac{1}{t-t_{1a}} \right) +$$

$$\left. + \frac{6}{t^5} \log \frac{(t-t_{o1})(t-t_{1a})}{t_{o1} \cdot t_{1a}} \right] \qquad (177).$$

Der Ausdruck(177), der die mittlere Flußkonzentration im Querschnitt $z = A$ beschreibt, zeigt, daß, wenn sich eine sehr dünne Mischungskammer, die in $z_1$ positioniert ist, in Richtung auf $z = A$ bewegt, sich die Antwort des Systems dem idealen Fall nähert, in dem in $z = z_o$ die Flußmarkierung vorgenommen wird und im Querschnitt $z = A$ die mittlere Flußkonzentration registriert wird. Die größten Abweichungen entstehen dann, wenn die Mischungskammer ungefähr in der Mitte zwischen $z = 0$ und $z = A$ platziert wird.

Die hier angeführten Überlegungen gewinnen eine praktische Bedeutung dann, wenn im Bereich der Aortenklappe z.B. infolge einer Aortenstenose eine lokale Mischung ausgelöst wird. Die Größe des dabei als Mischkammer dienenden Aortenabschnitts,der höchstens bis zum Aortenbogen reicht, kann bei Messungen vernachlässigt werden, in denen der Indikator in die rechte Kubitalvene injiziert wird und seine Registration im Bereich der Arterien des kontralateralen Armes erfolgt. Unter diesen Umständen kann die Länge der Mischkammer im Vergleich zur Länge des betrachteten Kreislaufabschnitts als Null angesehen werden.

## 12. ANHANG II

## EINIGE THEORETISCHE ASPEKTE DER LAMINAREN STRÖMUNG IN ERWEITERTEN ROHREN.

In diesem Teil der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie groß das Volumen ist, das zwischen zwei Stromflächen eingeschlossen ist, vorausgesetzt, daß es sich um eine laminare Strömung in Rohren mit Erweiterungen handelt. Wie bekannt, ist die Stromfläche eine rotationssymmetrische Formation, die von denjenigen Stromlinien gebildet wird, deren Abstand von der Rohrachse gleich ist. Bei der Diskussion dieser Frage sind wir von einem Rohr ausgegangen, das in Abb. 49 dargestellt ist. Es handelt sich um einen rotationssymmetrischen Körper, der als aus 5 Teilen zusammengesetzt betrachtet werden kann. Die Teile 1, 3 und 5 sind Rohre. Die Teile 2 und 4, die einen Diffusor bzw. Konfusor repräsentieren, sind Rotationssinusoide. Bezeichnen wir als h die r-Koordinate der Wand, dann gilt für die Projektion der Wand in die r,z-Ebene folgende Beziehung:

$$
\begin{aligned}
h &= R_1 && 0 < z \leqq L_1 \\
h &= \frac{R_1+R_2}{2} + \frac{R_2-R_1}{2} \sin\left[\frac{\pi}{L_2}(z-L_1) - \frac{\pi}{2}\right] && L_1 < z \leqq \sum_1^2 L_i \\
h &= R_2 && \sum_1^2 L_i < z \leqq \sum_1^3 L_i \\
h &= \frac{R_2+R_3}{2} + \frac{R_2-R_3}{2} \sin\left[\frac{\pi}{L_4}\left(z-\sum_1^3 L_i\right) + \frac{\pi}{2}\right] && \sum_1^3 L_i < z \leqq \sum_1^4 L_i \\
h &= R_3 && \sum_1^4 L_i < z \leqq \sum_1^5 L_i,
\end{aligned}
\tag{178}
$$

wobei

$$
L = \sum_1^5 L_i \tag{179}.
$$

Aus der Theorie der potentialen Strömungen ist bekannt (CHOW, SODA, 1972, SCHLÜSENER, 1975),daß, wenn die Strömung als trägheitsfrei betrachtet werden kann, die einzelnen Stromlinien sich ähnlich sind. Bei solchen potentialen Strömungen ist auch die Rohrwand als Stromlinie zu betrachten. Aus Ähnlichkeitsgründen kann deshalb für den Abstand der k-ten Stromlinie von der Rohrachse, $r_k$, folgende Beziehung geschrieben werden:

$$\frac{r_k(z)}{h(z)} = \text{Konstante} \qquad (180)$$

Ein Volumen $\Delta V_k$, das zwischen den Stromflächen a und b eingeschlossen ist, das ermittelt werden soll, ist in Abb. 49 schraffiert angegeben. Die r-Koordinate der von der Rohrachse entfernten Stromfläche sei $r_a(z)$ und der zur Rohrachse näherliegenden Stromfläche als $r_b(z)$ bezeichnet. Aufgrund der Beziehung (180) ist es offensichtlich, daß, ähnlich wie das Volumen des Gesamt-Systems, auch dieses Elementarvolumen als aus 5 Abschnitten zusammengesetzt betrachtet werden kann. Diese Teilvolumina sind in Abb. 49 als $\Delta V_{k1}$ bis $\Delta V_{k5}$ bezeichnet.

Es gilt:

$$V_k = \sum_{1}^{5} V_{k_1} \qquad (181).$$

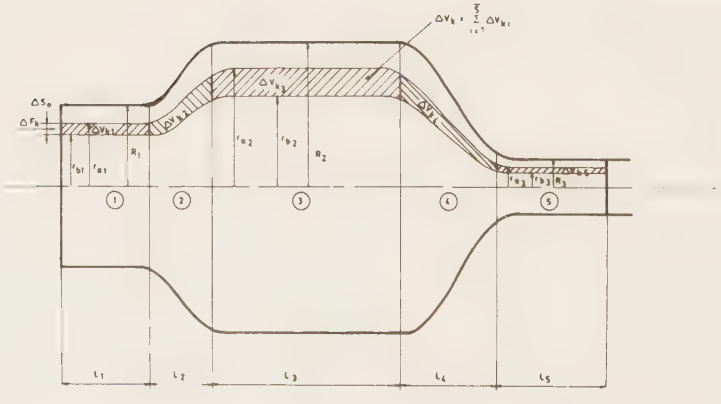


Abb. 49

Da beide Stromlinien der Rohrwand ähneln, gelten für die einzelnen Teilvolumina $\Delta V_{ki}$ folgende Beziehungen:

$$\Delta V_{k1} = L_1 \pi \cdot (r_{a1}^2 - r_{b1}^2)$$

$$\Delta V_{k2} = \pi \cdot \int_{L_1}^{L_1+L_2} \left\{ \left[ \frac{r_{a2}+r_{a1}}{2} + \frac{r_{a2}-r_{a1}}{2} \sin\left\{ \frac{\pi}{L_2} (z-L_1) - \frac{\pi}{2} \right\} \right]^2 \right. \quad (182)$$

$$\left. - \left[ \frac{r_{b1}+r_{b2}}{2} + \frac{r_{b2}-r_{b1}}{2} \cdot \sin\left\{ \frac{\pi}{L_2} (z-L_1) - \frac{\pi}{2} \right\} \right]^2 \right\} dz$$

Nach Substitution

$$\frac{\pi}{L_2} (z-L_1) - \frac{\pi}{2} = \xi \qquad \frac{\pi}{L_2} \cdot dz = d\xi$$

erhält man:

$$\Delta V_{k2} = L_2 \int_{-\frac{\pi}{2}}^{+\frac{\pi}{2}} \left[ \left( \frac{r_{a2}+r_{a1}}{2} + \frac{r_{a2}-r_{a1}}{2} \cdot \sin \xi \right)^2 - \right.$$

$$\left. - \left( \frac{r_{b2}+r_{b1}}{2} + \frac{r_{b2}-r_{b1}}{2} \cdot \sin \xi \right)^2 \right] \cdot d\xi \quad (183)$$

$$\Delta V_{k3} = L_3 \cdot \pi \cdot (r_{a2}^2 - r_{b2}^2)$$

$$\Delta V_{k4} = \pi \int_{\sum_1^3 L_i}^{\sum_1^4 L_i} \left\{ \left[ \frac{r_{a2}+r_{a3}}{2} + \frac{r_{a2}-r_{a3}}{2} \sin\left\{ \frac{\pi}{L_4} (z - \sum_1^3 L_i) + \frac{\pi}{2} \right\} \right]^2 \right.$$

$$\left. - \left[ \frac{r_{b2}+r_{b3}}{2} + \frac{r_{b2}-r_{b3}}{2} \cdot \sin\left\{ \frac{\pi}{L_4} (z - \sum_1^3 L_i) + \frac{\pi}{2} \right\} \right]^2 \right\} dz$$

Nach Substitution

$$\frac{\pi}{L_4} (z - \sum_1^3 L_i) + \frac{\pi}{2} = \xi \qquad \frac{\pi}{L_4} \cdot dz = d\xi$$

erhält man:

$$\Delta V_{k4} = L_4 \cdot \int_{+\frac{\pi}{2}}^{+\frac{3\pi}{2}} \left[ \left( \frac{r_{a2}+r_{a3}}{2} + \frac{r_{a2}-r_{a3}}{2} \cdot \sin \xi \right)^2 - \right.$$

$$\left. - \left( \frac{r_{b2}+r_{b3}}{2} + \frac{r_{b2}-r_{b3}}{3} \cdot \sin \xi \right)^2 \right] \cdot d\xi$$

$$\Delta V_{k5} = L_5 \cdot \pi \cdot (r_{a3}^2 - r_{b3}^2)$$

Aus Ähnlichkeitsgründen gilt entsprechend der Beziehung (180)

$$\frac{r_{a1}}{R_1} = \frac{r_{a2}}{R_2} = \frac{r_{a3}}{R_3} = \frac{r_a(z)}{h(z)}$$

$$\frac{r_{b1}}{R_1} = \frac{r_{b2}}{R_2} = \frac{r_{b3}}{R_3} = \frac{r_b(z)}{h(z)} \qquad (184)$$

und deswegen

$$r_{a2} = r_{a1}\frac{R_2}{R_1}\ ; \quad r_{a3} = r_{a1}\ \frac{R_3}{R_1}$$

$$r_{b2} = r_{b1}\ \frac{R_2}{R_1}\ ; \quad r_{b3} = r_{b1}\ \frac{R_3}{R_1}$$

Bezeichnen wir ferner

$$\Delta S_o = \pi \cdot (r_{a1}^2 - r_{b1}^2) \qquad (185),$$

dann gilt

$$\Delta V_{k1} = L_1 \cdot \Delta S_o$$

$$\Delta V_{k2} = L_2 \cdot \int_{-\frac{\pi}{2}}^{+\frac{\pi}{2}} \Bigg[ r_{a1}^2 \Big( \frac{\frac{R_2}{R_1} + 1}{2} + \frac{\frac{R_2}{R_1} - 1}{2} \cdot \sin\xi \Big)^2 -$$

$$- r_{b1}^2 \Big( \frac{\frac{R_2}{R_1} + 1}{2} + \frac{\frac{R_2}{R_1} - 1}{2} \cdot \sin\xi \Big)^2 \Bigg] \cdot d\xi$$

durch Einsetzen von (185) ergibt sich

$$= L_2 \cdot \frac{\Delta S_o}{\pi} \cdot \int_{-\frac{\pi}{2}}^{+\frac{\pi}{2}} \Big( \frac{\frac{R_2}{R_1} + 1}{2} + \frac{\frac{R_2}{R_1} - 1}{2} \cdot \sin\xi \Big)^2 \cdot d\xi$$

$$\Delta V_{k3} = L_3 \cdot \Delta S_o \cdot \left(\frac{R_2}{R_1}\right)^2$$

$$\Delta V_{k4} = L_4 \cdot \frac{\Delta S_o}{\pi} \cdot \int_{+\frac{\pi}{2}}^{+\frac{3\pi}{2}} \left(\frac{\frac{R_2}{R_1} + \frac{R_3}{R_1}}{2} + \frac{\frac{R_2}{R_1} - \frac{R_3}{R_1}}{2} \sin \xi\right)^2 d\xi$$

$$\Delta V_{k4} = L_5 \cdot \Delta S_o \cdot \left(\frac{R_3}{R_1}\right)^2 \qquad (186)$$

Dabei ist

$$\int_{-\frac{\pi}{2}}^{+\frac{\pi}{2}} (a \pm b \cdot \sin \xi)^2 \, d\xi = \pi \cdot \left(a^2 + \frac{b^2}{2}\right) = \int_{+\frac{\pi}{2}}^{+\frac{3\pi}{2}} (a \pm b \sin \xi)^2 \, d\xi$$

Für das gesamte Volumen $\Delta V_k$ gilt dann:

$$\Delta V_k = \Delta S_o \cdot \left\{ L_1 + L_2 \left[ \frac{\left(\frac{R_2}{R_1} + 1\right)^2}{4} + \frac{\left(\frac{R_2}{R_1} - 1\right)^2}{8} \right] + L_3 \left(\frac{R_2}{R_1}\right)^2 + \right.$$

$$\left. + L_4 \left[ \frac{\left(\frac{R_2}{R_1} + \frac{R_3}{R_1}\right)^2}{4} + \frac{\left(\frac{R_2}{R_1} - \frac{R_3}{R_1}\right)^2}{8} \right] + L_5 \cdot \left(\frac{R_3}{R_1}\right)^2 \right\} \qquad (187),$$

d.h.,

$$\Delta V_k = \Delta S_o \cdot f\,(L_1, L_2, L_3, L_4, L_5, R_1, R_2, R_3,) \qquad (188).$$

Weil in Beziehung (188) die Funktion f nur durch die Parameter der Systemwand determiniert und von der Wahl der Stromflächen unabhängig ist, ist es offensichtlich, daß das Volumen $\Delta V_k$, das zwischen zwei Stromflächen eingeschlossen ist, seinem Querschnitt im System-Eingang proportional ist. Deshalb kann bei der Diskussion

des 3. Falles in Kapitel "Indikator-Dispersion im System selbst" davon ausgegangen werden, daß, wenn im System-Eingang zwei Indikator-Partikel so definiert sind, daß sie im System-Eingang die gleiche Basisfläche $\Delta S_o$ besitzen, auch während der Passage durch das System das gleiche Volumen $\Delta V_k$ passieren müssen.

## 13. ANHANG III

## BERECHNUNG DES EFFEKTIVEN GEOMETRIEFAKTORS EINER SONDE MIT KOLLIMATOR.

In diesem Kapitel sollen die Fragen der Registration der von einem radioaktiven Isotop ausgestrahlten Quanten soweit wie sie für die Lösung der Probleme der Radiokardiographie notwendig sind, kurz erläutert werden. Die folgenden Erläuterungen basieren auf Arbeiten von SCHUMACHER (1969).

Das grundlegende Problem jeder Registration der radioaktiven Strahlung besteht darin, daß aus geometrischen Gründen nur ein Teil der von einer Punktquelle in einen Raumwinkel $4\pi$ ausgestrahlten Quanten durch den Strahlendetektor erfaßt werden kann. Der Faktor, der das Verhältnis der auf den Strahlendetektor auftreffenden Quanten $N_1$ zu den in der gleichen Zeit von der Quelle ausgehenden Quanten $N_o$ wiedergibt, bezeichnet man als Geometriefaktor.

### BERECHNUNG DES GEOMETRIEFAKTORS g EINER PUNKTQUELLE

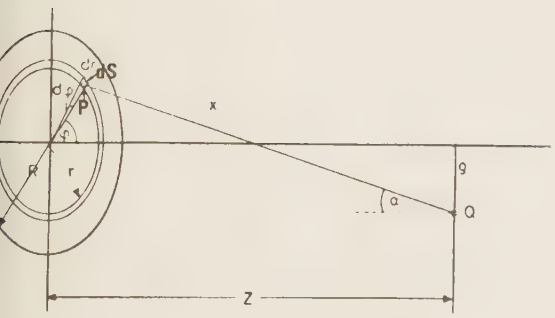



Abb. 50a

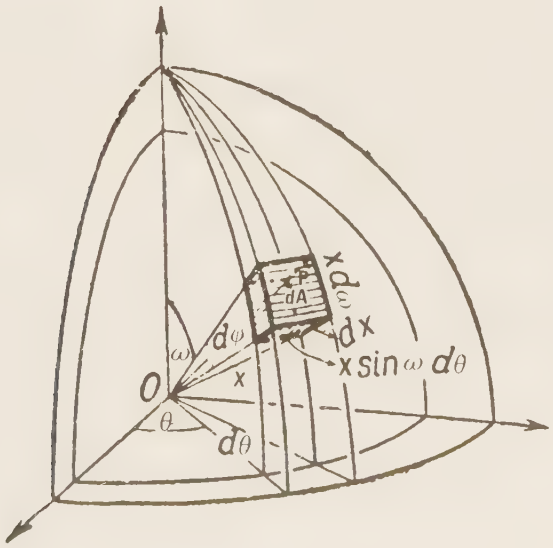



Abb. 50b

Abb. 50

Nehmen wir an, daß sich im Abstand Z zur Oberfläche des Kristalls eine Quelle Q befindet (Abb. 50a). Auf dieser Oberfläche wählen wir im Punkt P ein Flächenelement dS

$$dS = r \cdot dr \cdot d\varphi \tag{189}$$

Der Anteil der vom Punkt Q ausgestrahlten Quanten, der am Element der Kristallfläche dS ankommt, ist durch das Verhältnis des Raumwinkels $d\psi$, unter dem die Fläche dS von Punkt Q aus gesehen wird, zu $4\pi$ gegeben. Um den Raumwinkel $d\psi$ zu bestimmen, legt man durch Punkt P eine Kugeloberfläche, deren Radius x ist und deren Mitte sich in Q befindet. Ein Flächenelement der Kugeloberfläche, das aus der Quelle Q unter dem Raumwinkel $d\psi$ gesehen wird, sei als dA bezeichnet.

Es ist offensichtlich, daß die Flächenelemente dA und dS unter einem Winkel $\alpha$ zueinander stehen, der durch folgende Beziehung gegeben ist

$$\cos\alpha = \frac{Z}{x} \tag{190}$$

In dieser Beziehung bezeichnet Z den Abstand der Quelle Q von der Kristalloberfläche und x den Abstand zwischen den Punkten P und Q.

Da es sich bei dA und dS um elementare Flächen handelt, ist der $\cos\alpha$ gleichzeitig der Ausdruck für das Verhältnis deren Größen, i.e. es gilt

$$\cos\alpha = \frac{dA}{dS} .$$

Daraus folgt

$$dA = dS \cdot \cos\alpha = dS \cdot \frac{Z}{x} \tag{191}$$

Wie aus Abb. 50b hervorgeht, gilt für dA:

$$dA = \frac{d\psi}{4\pi} \cdot 4\pi x^2 = d\psi \cdot x^2$$

Daraus folgt

$$d\psi = \frac{dA}{x^2} = \frac{dS \cdot Z}{x^3}$$

Aufgrund des oben gesagten gilt somit für den Anteil der Quanten $dN_1/N_o$, der auf dS ankommt, folgende Beziehung:

$$\frac{dN_1}{N_o} = \frac{d\psi}{4\pi} = \frac{dS \cdot Z}{4\pi x^3} = \frac{r \cdot dr \cdot d\varphi \cdot Z}{4\pi x^3} \qquad (192)$$

Mit Hilfe einfacher geometrischer Überlegungen kann gezeigt werden, daß für x

$$x = (Z^2 + \rho^2 + r^2 + 2 \cdot \rho \cdot r \cdot \sin\varphi)^{0,5} \qquad (193)$$

gilt. Nimmt man an, daß die Kristalloberfläche kreisförmig ist, und integriert man den Ausdruck (192) über die ganze Kristalloberfläche, so erhält man

$$G_p = \frac{Z}{4\pi} \int_0^{2\pi} \int_0^{R} \frac{r \cdot dr \cdot d\varphi}{(Z^2 + r^2 + \rho^2 + 2r\rho \cdot \sin\varphi)^{3/2}} \qquad (194).$$

Dieser Ausdruck gibt den gesuchten Geometriefaktor für eine Punktquelle $G_p$ wieder, der denjenigen Anteil der von einer Punktquelle ausgestrahlten Quanten angibt, der mit dem Kristall registriert werden kann. Wie aus Beziehung (194) hervorgeht, ist der Geometriefaktor für eine Punktquelle $G_p$ eine Funktion der Abstände Z und $\rho$. Damit ist es möglich, den entsprechenden Geometriefaktor auch dann zu bestimmen, wenn es sich nicht um eine Punktquelle handelt, sondern um eine Flächenquelle. In diesem Fall stellt man sich vor, daß die Flächenquelle aus einzelnen Punktquellen zusammengesetzt ist. Bei der Kenntnis der Geometriefaktoren für die einzelnen Punktquel-

quellen kann der Geometriefaktor für die Flächenquelle durch Integration erhalten werden. Dies führt zu folgenden Ausdruck:

$$G_F = 2 \cdot \pi \cdot \int_0^{\infty} G_P(\rho) \cdot \rho \cdot d\rho \qquad (195).$$

Hierbei soll nochmals betont werden, daß beide dieser Faktoren nur für den Fall gültig sind, wenn es sich um Kristalle ohne Kollimator handelt.

Hierbei ist zu berücksichtigen, daß ein Kristall ohne Abschirmung hinsichtlich der Lokalisation eines Radioisotops unspezifische Daten liefert. Zum Beispiel ist es bei niedriger Anzahl der Impulse nicht möglich zu entscheiden, ob dies durch Indikator-Entfernung oder durch die Indikator-Menge verursacht wird. Wenn eine definierte Zuordnung der registrierten Quanten zur Radioisotop-Position erreicht werden soll, benutzt man Kollimatoren. Durch Anwendung von Kollimatoren erreicht man, daß es Bereiche gibt, die eindeutig definiert sind und die dadurch charakterisiert sind, daß nur Isotope, die sich in diesem Bereich befinden, registriert werden können. Es ist offensichtlich, daß die Anwendung des Kollimators eine weitere Reduzierung der auf den Strahlendetektor auftreffenden Quanten verursacht. Bei der Bestimmung der Größe dieser Reduktion muß berücksichtigt werden, daß die Anzahl der auf dem Detektor ankommenden Quanten sich bei Anwendung von

Kollimatoren aus drei Anteilen zusammensetzt:

a) Quanten, die durch die freie Öffnung des Kollimators hindurchtreten,

b) Quanten,die durch die Wandung des Kollimators hindurchdringen und

c) Quanten, die auf indirektem Wege über Streuprozesse den Szintillator erreichen.

Der Faktor, der die durch den Kollimator verursachte Reduktion der registrierten Quanten zum Ausdruck bringt, wird üblicherweise als effektiver Formfaktor bezeichnet. Die Berechnung des effektiven Formfaktors stößt auf sehr große Schwierigkeiten. Es ist bisher kein Berechnungsverfahren bekannt geworden, das zu befriedigenden Ergebnissen führt. Insofern es sich allerdings um Strahler handelt, deren Energie zwischen 0 und 500 KeV liegt, können die unter b) und c) aufgeführten Anteile außer Acht gelassen werden, weil sie verglichen mit dem Anteil a) sehr klein sind. Der Faktor, der nur den Anteil a) berücksichtigt, wird desweiteren als Formfaktor bezeichnet.

Wie gezeigt wird, kann der Formfaktor die Werte von Null in solchen Bereichen, aus denen keine Quanten zum Kristall gelangen können, bis zu 1 in solchen Bereichen, aus denen auf den Kristall eine gleiche Anzahl von Quanten wie im Falle ohne Kollimator ankommen, erreichen.

Da bei allen Studien, bei denen die Indikator-Lokalisation im Vordergrund steht, die Kenntnis des Verlaufs des Formfaktors unbedingt notwendig ist, soll er desweiteren untersucht werden.

## DER FORMFAKTOR f

Wie schon gesagt, gibt der Formfaktor f den Bruchteil an, um den sich die Zahl der Quanten, die ohne den Kollimator auf den Zähler gelangen könnten, durch den Kollimator vermindert. Dabei ist die Zählerfläche mit der Fläche der Kollimator-Austrittsöffnung gleichgesetzt. Entsprechend dem oben gesagten, ist f = 1 für die Quellenpositionen, in denen es im Vergleich

der Registrierung ohne Kollimator zu keiner Verminderung der registrierten Quanten durch einen Kollimator kommt, und f = 0 in den Gebieten, in denen eine komplette Abschirmung durch den Kollimator entsteht.

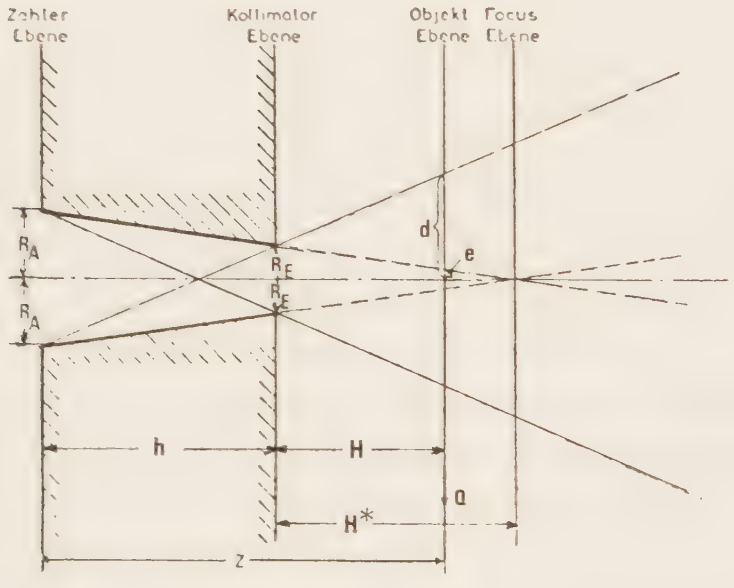



*Abb. 51*

In Abb. 51 ist ein Kollimator angegeben, dessen zählerseitige Austrittsöffnung den Radius $R_A$ und dessen quellenseitige Eintrittsöffnung den Radius $R_E$ besitzt.

Die Dicke des Kollimators ist h, der Abstand zwischen Kollimatorebene und Objektebene H, und der Abstand zwischen Zählerebene und Objektebene Z = H + h.

Auf einer Objektebene im Abstand H wurde nun eine Punktquelle längs einer Linie bewegt, die die Kollimatorachse schneidet (siehe Abb. 51). Solange sich die Quelle im Abstand $\rho \leq e$ von der Achse befindet,

sieht sie durch die Kollimatoröffnung die gesamte Austrittsfläche, d.h., f = 1. Ist der Abstand ρ größer als d, so können keine von der Quelle ausgehenden Strahlen die Austrittsfläche durch die Kollimatoröffnung hindurch auf direktem Wege erreichen. Die Werte von e und d lassen sich einfach geometrisch bestimmen:

$$e = R_E - \frac{H}{h}\cdot(R_A - R_E)$$

$$d = R_E + \frac{H}{h}(R_A + R_E)$$

Das Gebiet $e \leq \rho \leq d$ wird als Übergangsgebiet bezeichnet. Es ist offensichtlich, daß für die radiokardiographischen Messungen die Kenntnis des Formfaktors in diesem Übergangsgebiet von besonderer Wichtigkeit ist, weil sie die die Erscheinungszeit bestimmende Grenze darstellt.

Für die Berechnung des Formfaktors im Übergangsgebiet $e \leq \rho \leq d$ kann der Kollimator durch 2 Blenden nach Abb. 52 ersetzt werden.

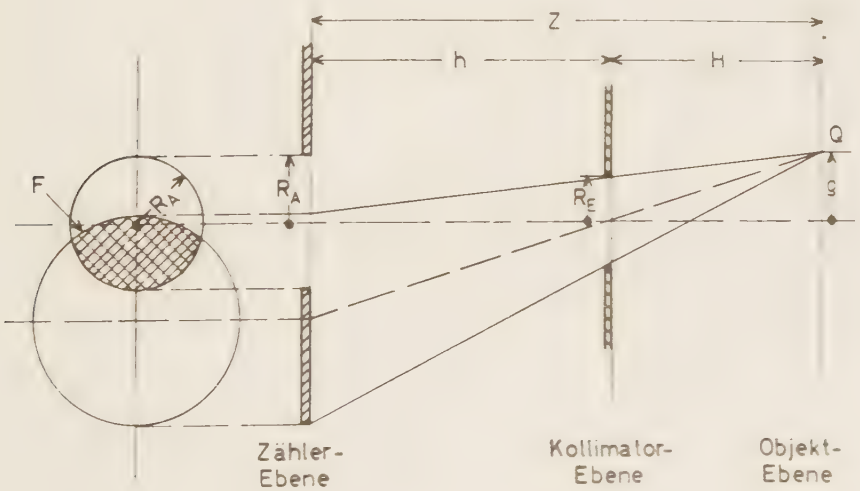



Abb. 52

Die Rechnung führt zu folgendem Ausdruck:

$$f(\rho) = \frac{1}{\pi}\left\{\left[\frac{\pi}{2} - \arcsin A - A\cdot\sqrt{1-A^2}\right] + \frac{R_E^2\cdot(h+H)^2}{R_A^2\cdot R^2}\cdot \left[\frac{\pi}{2} + \arcsin B + B\cdot\sqrt{1-B^2}\right]\right\} \tag{197}$$

für $e \leq \rho \leq d$,

wo:

$$A = \frac{1}{2}\cdot\left[\frac{1-\frac{R_E^2\cdot(h+H)^2}{R_A^2\cdot H^2}}{\frac{\rho\cdot h}{R_A\cdot H}} + \frac{\rho\cdot h}{R_A\cdot H}\right]$$

$$B = \frac{R_A\cdot H}{2R_E\cdot(h+H)}\left[\frac{1-\frac{R_E^2\cdot(h+H)^2}{R_A^2\cdot H^2}}{\frac{\rho\cdot h}{R_A\cdot H}} - \frac{\rho\cdot h}{R_A\cdot H}\right] \tag{198}$$

Beim konischen Kollimator ist eine Objektebene besonders ausgezeichnet, die Focusebene, für die e = 0 ist. Für diese Ebene gilt:

$$H = H^* = \frac{h\cdot R_E}{R_A - R_E} \tag{199}$$

In Abb. 53 ist der Verlauf des Formfaktors angegeben für verschiedene Werte von $\frac{H}{H^*}$ im Falle eines zylindrischen Ⓐ und eines konischen Ⓑ Kollimators.

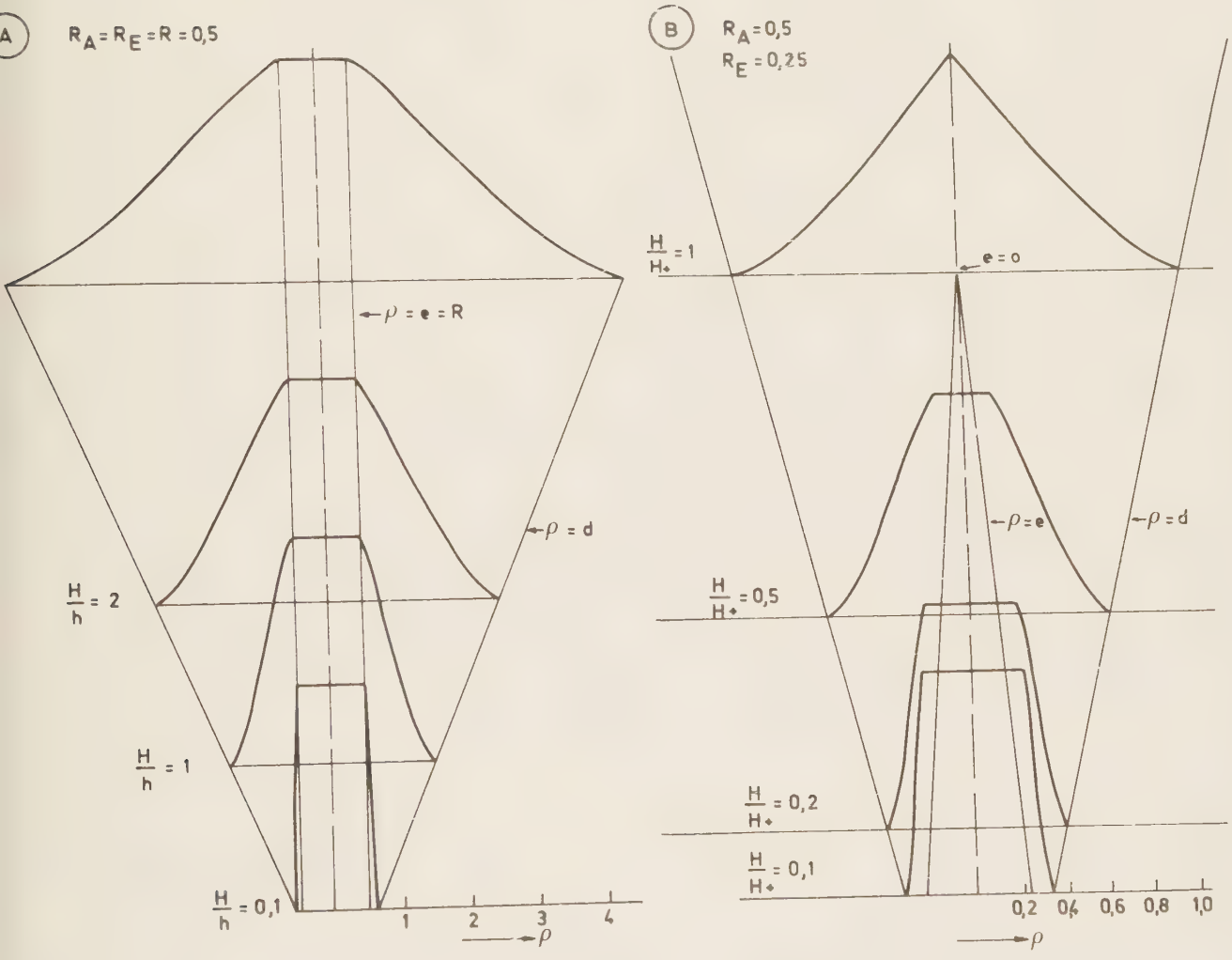



Abb. 53

Der Formfaktor hat einen trapezähnlichen Verlauf, wobei die dem Übergangsgebiet entsprechenden Seiten gekrümmt sind. An der Kollimatoroberfläche entartet das Trapez zu einem Rechteck und im Focus zu einem Dreieck.

Durch die Focusebene wird das Objektgebiet in zwei Bereiche unterteilt: 1. $H \leq H^*$ , und 2. $H > H^*$ .

Alle weiteren Angaben, die sich auf den zweiten Fall beziehen, werden desweiteren mit * bezeichnet. Entsprechend (196) gilt für diesen Bereich:

$$e = -e^* = R_E - \frac{H}{h}\cdot(R_A - R_E)$$

$$d = R_E + \frac{H}{h}\cdot(R_A + R_E) \qquad (200).$$

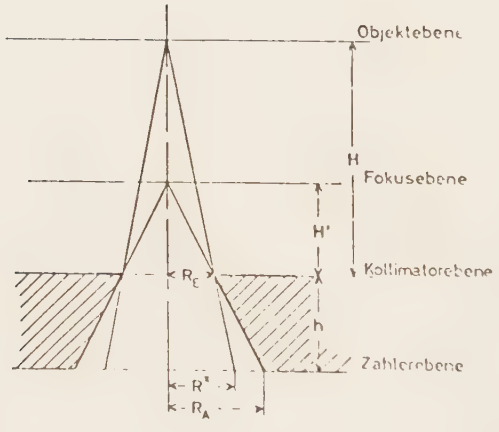



*Abb. 54*

Befindet sich die Quelle im Gebiet $H > H^*$ , so tritt durch die Eintrittsöffnung eine weitere Einschränkung des von der Quelle auf den Zähler gerichteten Strahlenbündels auf, wie in Abb. 54 erkennbar ist. Für $\rho \leq e$ hat dann der Formfaktor den Wert

$$f = \left(\frac{R_E}{R_A} \cdot \frac{H}{h+H}\right)^2 \qquad (201)$$

Zusammenfassend kann somit der Formfaktor wie folgt definiert werden:

$$f = \begin{cases} 0 & \text{für } \rho > d \\ 1 & \text{für } \rho < e \text{ und } H < H^* \\ \left(\frac{R_E}{R_A} \cdot \frac{H}{h+H}\right)^2 & \text{für } \rho < e \text{ und } H > H^* \\ \frac{1}{\pi}\left\{\left[\frac{\pi}{2} - \arcsin A - A\cdot\sqrt{1-A^2}\right] + \frac{R_E^2 (h+H)^2}{R_A^2 \cdot R^2} \cdot \right. & \\ \left. \cdot\left[\frac{\pi}{2} + \arcsin B + B\cdot\sqrt{1-B^2}\right]\right\} & \\ & \text{für } e \leq \rho \leq d \end{cases}$$

Nach diesen Erläuterungen ist es möglich, den Geometriefaktor zu bestimmen, der die Relation zwischen den von einer Quelle ausgestrahlten Quanten und denen, die mit einer Sonde mit Kollimator registriert werden, definiert. Der effektive Geometriefaktor $G_{P_k}$ der Sonde mit Kollimator ist das Produkt aus $G_p$, dem Geometriefaktor ohne Kollimator und dem Formfaktor f (der den Einfluß des Kollimators berücksichtigt), d.h.,

$$G_{P_k} = G_k \cdot f \qquad (202).$$

## MULTI-APERTUR-KOLLIMATOR

Unter dem Multi-Apertur-Kollimator ist ein System von Öffnungen in einem Block aus möglichst strahlenundurchlässigem Material zu verstehen. Meistens haben die Öffnungen einen kreisförmigen Querschnitt und sind achsen-parallel angeordnet. Die Wirkung dieses Multi-Apertur-Kollimators hinsichtlich Registration besteht darin, das Objekt zu zerlegen. Der Multi-Apertur-Kollimator besteht aus einer Zusammenstellung vieler Einzelkollimatoren. Zwei Anordnungen sind gebräuchlich, bei denen die Kollimatoröffnungen in den Eckpunkten eines Quadrats, der sog. quadratischen Anordnung, oder in den Eckpunkten eines regelmäßigen Sechsecks der sog. hexagonalen Anordnung angebracht wird.

Hier soll nur der erste Fall behandelt werden. Wie schon gezeigt wurde, besitzt jeder Kollimator einen Empfindlichkeitsbereich in Form eines Kegels, dessen Öffnung von den Abmessungen des Kollimators bestimmt wird. Nur Objektpunkte, die sich innerhalb des Kegels befinden, können zu einer Anzeige beitragen.

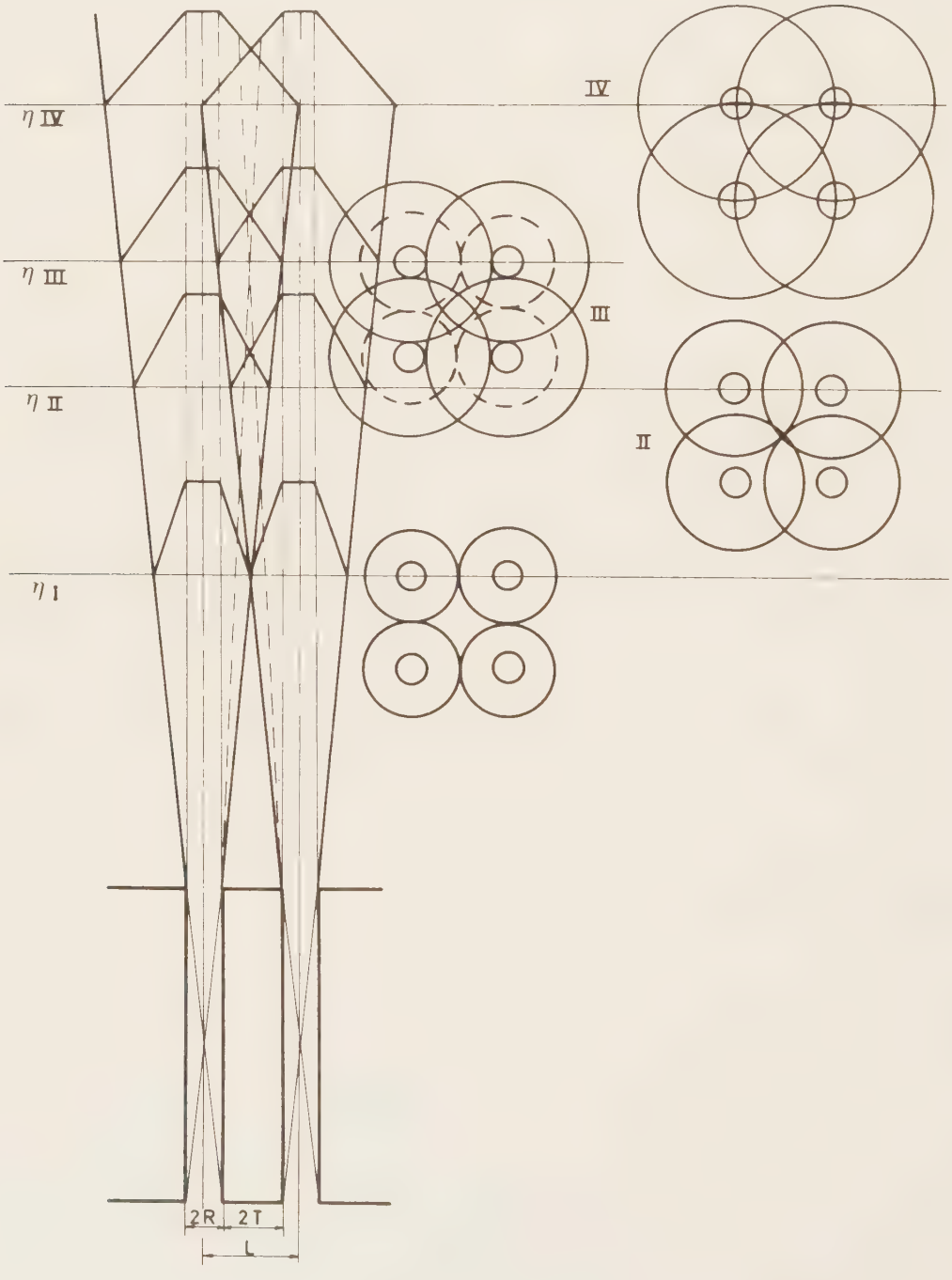



Abb. 55

In Abb. 55 sind 2 Bohrungen eines Multi-Apertur-Kollimators mit quadratischer Anordnung mit ihren Empfindlichkeitsbereichen angegeben. In der gleichen Abbildung sind auf der rechten Seite in einigen ausgewählten Objektebenen die Empfindlichkeitsbereiche im Grundriß gezeigt. Die Ebene I zeichnet sich dadurch aus, daß sich die Empfindlichkeitsbereiche zweier Kollimatoren treffen.

Für diese Ebene gilt somit

$$2d = L$$

d.h.,

$$n_I = \frac{h}{H_1} = \frac{R_E+R_A}{\frac{L}{2} - R_E} \qquad (203),$$

wobei L der Abstand der Achsen zweier benachbarter Bohrungen ist. In Ebenen, die näher am Kollimator liegen, werden nicht alle Punkte des Objektes erfaßt.

In der Objektebene II findet eine vollständige Überdeckung statt, wobei einige Teile der Objektebene von zwei Empfindlichkeitsbereichen zugleich erfaßt werden. Diese Überdeckung verstärkt sich mit zunehmendem Abstand der Quelle vom Kollimator, so daß in der Objektebene IV der Radius des Empfindlichkeitsbereiches d dem des Sondenabstandes L gleich ist.

D.h., hierbei gilt:

$$d = L$$

und

$$n_{IV} = \frac{h}{H_{IV}} = \frac{R_E+R_A}{L-R_e} \qquad (203a)$$

Wenn der Arbeitsbereich zwischen den Ebenen I und IV gewählt wird, ist das Meßfeld quasi lückenfrei erfaßt und dabei immer noch eine gute Zuordnung jedes Raumpunktes zu einem bestimmten Zähler gewährleistet. Aus den Beziehungen (203) und (203a) ergibt sich für die Tiefe des Arbeitsbereichs

$$H = H_{IV} - H_I = \frac{1}{2} \cdot \frac{h \cdot L}{R_E+R_a} \qquad (204)$$

Als günstigste Objektentfernung betrachtet man diejenige, bei der sich in der Objektebene die Halbwertsbreiten der Formfaktoren berühren. Die Halbwertsbreite des Formfaktors ist bei der linearen Näherung:

$$\frac{d+e}{2} = R_E \cdot (1 + \frac{H}{h}).$$

Daraus folgt

$$H_{III} = h \cdot (\frac{L}{2R_E} - 1) \text{ und } H^*_{III} = h \cdot \frac{L}{2R_A} \qquad (205).$$

Berücksichtigt man, daß die Forderung einer kompletten Erfassung des Objektfeldes bei Beibehaltung des Auflösungsvermögens der einzelnen Meßsonden für die Messung der Erscheinungszeiten ausschlaggebend ist, ist es offensichtlich, daß für die optimale Erscheinungszeit-Bestimmung die gemessenen Objekte in der Objektebene III liegen müssen.

Weil bei der vorliegenden Arbeit die Gamma-Kamera Gamma-Retina V benutzt wurde, sollen hier die Abstände der Objektebenen I bis IV für dieses Gerät berechnet werden. Wie schon erwähnt, ist bei der Gamma-Retina

$$h = 10 \quad L = 2{,}3 \text{ cm}$$

$$R_A = 0{,}7 \text{ cm} \quad R_E = 0{,}5$$

daraus folgt

$$H_I = \frac{10}{\frac{0{,}7 + 0{,}5}{1{,}15 - 0{,}5}} = \frac{6{,}5}{1{,}2} = 5{,}42 \text{ cm}$$

$$H_{IV} = \frac{10 \cdot 1{,}8}{1{,}2} = 15$$

$$H_{III} = 13$$

$$H^*_{III} = 16{,}42$$

## 14. ANHANG IV

### VERGLEICH DER THEORETISCHEN UND EXPERIMENTELLEN DATEN

Wie aus Absatz 6 hervorgeht, wird die Indiaktor-Dilutions-Kurve durch die Zeiten $t_{01}$, $t_{02}$ und $\tau$ bis auf eine Konstante eindeutig definiert. Hierbei bezeichnet $t_{01}$ die Zeit, in der der erste Indikator-Partikel den Registrierbereich erreicht, $t_{02}$ die Zeit, in der der erste Indikatorpartikel den Registrierbereich verläßt, und $\tau$ die Injektionsdauer.

Da die obere Hohlvene dem betrachteten System entspricht, die erwähnten Zeiten extern einfach meßbar sind und bei der externen Messung der radioaktiven Isotopen die mittlere Querschnittskonzentration ermittelt, wird, ist es möglich, die abgeleiteteten Beziehungen experimentell zu prüfen.

Hierbei sind wir, wie folgt, vorgegangen:

Einem vor einer Gamma-Kamera aufrecht sitzenden Patienten wurden 0,2 ml Lösung von 2 mCi Indium-113m DTPA in einem Zeitraum $\tau$ = 0,2 Sek in die rechte Kubitalvene durch eine Kanüle appliziert. Die benutzte Kanüle besaß im letzten Drittel seitliche Öffnungen, während sie endständig geschlossen war. Diese Anordnung sorgte dafür, daß während der Applikation im Applikations-Querschnitt Turbulenzen erzeugt wurden. Die Kanüle war durch einen Dreiweg-Hahn mit zwei Spritzen verbunden. Eine dieser Spritzen enthielt die Indikator-Lösung, die zweite war mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Nach einem Zeitintervall von 0,2 Sek. wurde das Ventil automatisch umgeschaltet, die Indikator-Applikation somit beendet und die Kanüle noch weitere 10 Sekunden mit Kochsalzlösung durchspült. Der Spülprozeß war notwendig, um eine im Verlauf des Experiments am Applikationsort anhaltende Turbulenz zu gewährleisten und somit annähernd eine Flußmarkierung zu erzielen. Die durch die Injektion hervorgerufene Mischung kann als lokal begrenzt angesehen werden, da nach den Angaben von TAO und GUPTA (1972) die Länge des Rohrabschnitts, in der sich die Stromverhältnisse stabilisieren, dem 4-fachen des Rohrradius entspricht.

Die Aktivitätsmessung wurde mit einer Gamma-Kamera über dem Thorax durchgeführt. Da der Indikator am Registrierort durch eine extern lokalisierte Gamma-Kamera registriert wird und das Gefäßvolumen, das von der Registriersonde erfaßt wird, sich im Verlauf des Experiments nicht ändert, ist die registrierte Zeit-Aktivitäts-Kurve bis auf eine Konstante mit dem Verlauf der mittleren Querschnittskonzentration identisch.

Die gemessenen Daten wurden mit Hilfe eines Datenerfassungssystems gespeichert. Die nachfolgende bildliche Wiedergabe der gespeicherten Daten ermöglichte es, eine genaue Lokalisation der oberen Hohlvene durchzuführen.

Im Bereich der oberen Hohlvene wurden zwei in Blutströmungsrichtung unmittelbare aneinandergrenzende Bereiche von Interesse gewählt, aus denen die Zeit-Aktivitäts-Verläufe ausgeschrieben wurden. Die Zeiten des jeweils ersten Aktivitätsanstiegs in beiden gewählten Bereichen entsprachen den gesuchten Zeiten $t_{01}$ bzw. $t_{02}$. Zusammen mit der bekannten Applikationsdauer bildeten diese Zeiten die Grundlage für die Berechnung der theoretischen Indikator-Dilutions-Kurve nach der Beziehung (116). Die unbekannte Multiplikationskonstante wurde aus dem Vergleich der Kurvengipfelhöhen gewonnen.

Die Resultate sind in Abb. 21 dargestellt. In dieser Abbildung verbindet die gebrochene Linie die gemessenen Punkte, während die glatte Kurve die theoretische Lösung darstellt.

## 15. ANHANG V

## DIE VERTEILUNG DER PASSAGEZEITEN IN EINEM ROHR, DAS VON EINER LAMINAR STROMENDEN NEWTON'-SCHEN FLUSSIGKEIT DURCHFLOSSEN WIRD

Die laminare Strömung einer Newton'-schen Flüssigkeit in Rohren kann als aus elementaren Stromrohren zusammengesetzt betrachtet werden. Die Zeit, die ein Flüssigkeitsteilchen benötigt, um in einem elementaren Stromrohr die Entfernung zwischen Applikations- und Registrations-Querschnitten zurückzulegen, wird üblicherweise als Passagezeit bezeichnet. Bei einer laminaren Strömung sind die Passagezeiten in den einzelnen elementaren Stromrohren offensichtlich unterschiedlich. Die Häufigkeitsverteilung der Passagezeiten soll im folgenden ermittelt werden. Bei der Berechnung dieser Verteilung wurde angenommen:

1. daß zur Zeit t=0 der gesamte Applikationsquerschnitt A(z=0) "homogen markiert" wird,
2. daß alle Elemente $\Delta A$ der "markierten Fläche" mit dem Strom transportiert werden und bei ihrer Passage durch die Registrierfläche (z=a) alle mit der gleichen Wertigkeit registriert werden.

Unter diesen Voraussetzungen reduziert sich die Frage nach der Verteilung der Passagezeiten auf das Problem, welcher Anteil der zur Zeit t=0 am Applikationsort "markierten Fläche" zur Zeit t den Registrierort gerade eben passiert.

Aus rechnerischen Gründen ist es günstig, zuerst die integrale Verteilung der Passagezeiten zu bestimmen. Diese Verteilung gibt an, welchen Anteil A(t) der markierten Fläche A zur Zeit t die Kontrollfläche (z=a) schon passiert hat (siehe Abb. 56).

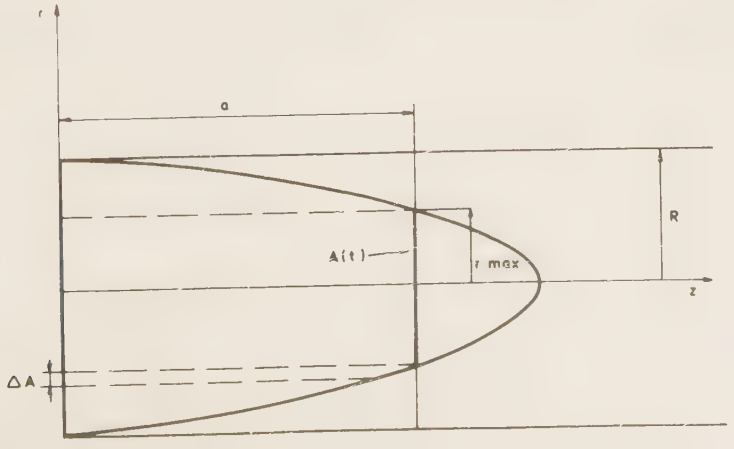



Abb. 56

Unter der Voraussetzung, daß die einzelnen Flächenelemente $\Delta A$ sich parallel zur Rohrachse bewegen, errechnet sich der Flächenanteil A(t), der den Registrierungsquerschnitt (z=a) zur Zeit t schon passiert hat, als Kreis, dessen Radius $r_{max}(t)$ durch folgende Beziehungen gegeben ist:

$$r_{max} = \begin{cases} 0 & \text{für } 0 \leqq t \leqq t_{01} = \dfrac{\pi R^2 a}{2F} \\ R \cdot \sqrt{(1 - \dfrac{a}{v(o) \cdot t})} & \text{für } t_{01} < t \end{cases}$$

somit gilt für A(t):

$$A(t) = \begin{cases} 0 & \text{für } 0 \leqq t \leqq t_{01} = \dfrac{\pi R^2 . a}{2F} \\ \pi \cdot R^2 . (1 - \dfrac{t_{01}}{t}) & \text{für } t > t_{01} \end{cases} \qquad (206)$$

Die erste Ableitung H(t) der Integralverteilungsfunktion A(t) ist:

$$\frac{dA(t)}{dt} = H(t) = \begin{cases} 0 & \text{für } 0 \leqq t < t_{01} \\ \dfrac{\pi \cdot R^2 . t_{01}}{t^2} & \text{für } t > t_{01} \end{cases}$$

Nach Normierung der Funktion H(t) erhält man die gesuchte Verteilung der Passagezeiten h(t):

$$h(t) = \begin{cases} 0 & \text{für } 0 \leqq t < t_{01} \\ \dfrac{H(t)}{\int_0^\infty H(t) \cdot dt} = \dfrac{1}{t^2} & \text{für } t > t_{01} \end{cases} \qquad (207)$$

Die Verteilung der Passagezeiten wird somit durch eine quadratische Funktion $(1/t^2)$ beschrieben.

## 16. ANHANG VI

### THEORETISCHE BESCHREIBUNG DER INDIKATOR-DILUTIONS-KURVE IN SYSTEMEN, IN DENEN DIE WANDGESCHWINDIGKEIT NICHT NULL IST.

Als Anhang zum Kapitel "Indikatordispersion" soll hier diskutiert werden, wie beim stationären Fluß im zylindrischen Rohr sich die theoretische Indikator-Dilutions-Kurve in dem Fall verändert, daß die Geschwindigkeit an der Rohrwand nicht Null, sondern $v_R$ ist. In solch einem Fall muß die Hagen-Poiseuille'sche Formel (28) wie folgt modifiziert werden:

$$v(r) = v_R + \frac{v_{max} - v_R}{R^2} \cdot (R^2 - r^2) \qquad (208).$$

Die Diskussion dieser Situation ist notwendig für die Interpretation der Indikator-Dilutions-Kurve, die man erhält, wenn statt des Plasmas die Erythrozyten markiert sind. Wie schon erwähnt bildet sich, den Experimenten von Coulter und Pappenheimer entsprechend, in wandnahen Schichten eine zellfreie Zone, und die Erythrozyten bewegen sich im zentralen Kern.

Wenn die Erythrozyten markiert sind, bleibt das Volumen zwischen zwei Rotationsparaboloidsegmenten eingeschlossen.

Entsprechend den Beziehungen (32) und (208) sind die Integrationsgrenzen $r_{max}$ und $r_{min}$, die für die Bestimmung der mittleren Querschnittskonzentration benötigt werden wie folgt definiert:

für $t < t_{oa} = \frac{a}{v_{max}}$

$$r_{max} = r_{min} = 0 \qquad (209).$$

Für $t_{oa} \leq t < t_{oa} + \tau$

$$r_{max} = R \cdot \sqrt{\frac{v_{max}}{v_{max} - v_R} - \frac{a}{v_{max} - v_R} \cdot \frac{1}{t}}$$

$$r_{min} = 0.$$

Für $t_{oa} + \tau \leq t < t'_{oa} = \frac{a}{v_R}$

$$r_{max} = R \cdot \sqrt{\frac{v_{max}}{v_{max} - v_R} - \frac{a}{v_{max} - v_r} \cdot \frac{1}{t}}$$

$$r_{min} = R \cdot \sqrt{\frac{v_{max}}{v_{max} - v_R} - \frac{a}{v_{max} - v_R} \cdot \frac{1}{t-\tau}}.$$

Hierbei ist $t'_{oa}$ die Zeit, in der die in der wandnächsten Blutschicht zuerst applizierten Indikator-Partikel die Grenze des Registrierbereiches erreicht haben. Für $t'_{oa}$ gilt:

$$t'_{oa} = \frac{a}{v_R} \qquad (210).$$

Für $t'_{oa} \leq t < t'_{oa} + \tau$ :

$$r_{max} = R$$

$$r_{min} = R \cdot \sqrt{\frac{v_{max}}{v_{max} - v_R} - \frac{a}{v_{max} - v_R} \cdot \frac{1}{t-\tau}} \qquad (211).$$

Für die mittlere Querschnittskonzentration gilt dann entsprechend (33):

$$\bar{c}_Q(t) = \frac{2 \cdot \int_{r_{min}}^{r_{max}} c(r) \cdot r \cdot dr}{R^2} \qquad (212).$$

Die analytische Lösung der Beziehung (212) für den Fall der Flußmarkierung unter Bedingungen der Impuls-Injektion, Pulsinjektion und Dauerinfusion, die von Gonzalez-Fernendez (1962) durchgeführt worden sind, sind in Tab. A zusammengefaßt.

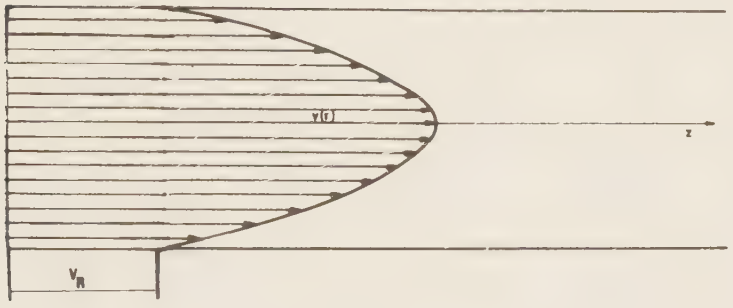



Abb. 57

Tab. A

FLUSSMARKIERUNG STEP INPUT;
MITTLERE FLUSSKONZENTRATION
AM REGISTRIERORT

$$\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t < t_{oa} \\ \frac{\mu}{F} \cdot \frac{1}{v_{max}-v_R} \left(v_{max} - \frac{a}{t}\right) & t_{oa} < t < t'_{oa} \\ \frac{\mu}{F} & t'_{oa} < t \end{cases}$$

FLUSSMARKIERUNG PULSE INPUT;
MITTLERE FLUSSKONZENTRATION
AM REGISTRIERORT

$$\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t < t_{oa} \\ \frac{q}{F\tau} \cdot \frac{1}{v_{max}-v_R} \left(v_{max} - \frac{a}{t}\right) & t_{oa} < t < t_{oa} + \tau \\ \frac{q}{F\tau} \frac{a}{v_{max}-v_R} \frac{\tau}{t \cdot (t-\tau)} & t_{oa} + \tau < t < t'_{oa} \\ \frac{q}{F\tau} \frac{1}{v_{max}-v_R} \cdot \left(-v_R + \frac{a}{t-\tau}\right) & t'_{oa} < t < t'_{oa} + \tau \\ 0 & t'_{oa} + \tau < t \end{cases}$$

FLUSSMARKIERUNG IMPULSE INPUT;
MITTLERE FLUSSKONZENTRATION
AM REGISTRIERORT

$$\bar{c}(t) = \begin{cases} 0 & 0 < t < t_{oa} \\ \frac{q}{F} \frac{a}{v_{max}-v_r} \cdot \frac{1}{t^2} & t_{oa} < t < t'_{oa} \\ 0 & t'_{oa} < t \end{cases}$$

## 17. ANHANG VII

## PRAKTISCHE BESTIMMUNG DES ZEITVOLUMENS AUFGRUND DER AUSWERTUNG EXTERN REGISTRIERTER ZEITAKTIVITÄTSKURVEN ÜBER DEM HERZEN.

Bei der Bestimmung des Herzzeitvolumens aus präkordial registrierten Zeitaktivitätskurven wird der Registrierbereich üblicherweise so gewählt, daß er die gesamte Herzregion umfaßt. Die über diesem Bereich gemessene Zeitaktivitätskurve weist im allgemeinen zwei Gipfel auf (siehe Abb. 58). Der erste Gipfel entspricht dem Aktivitätsdurchgang durch das rechte Herz, während der zweite, normalerweise kleinere Gipfel die Passage der Aktivität durch das linke Herz wiedergibt. Aus Gründen der Rezirkulation fällt der zweite Gipfel nicht steil bis zur Abszisse ab, sondern endet vielmehr in einem Plateau. Da es bei der Bestimmung des Herzzeitvolumens notwendig ist, die Indikator-Dilutions-Kurve in ihrem gesamten Verlauf zu kennen, wird die abfallende Flanke des zweiten Gipfels extrapoliert. Bei dieser Extrapolation wird vorausgesetzt, daß der Abfall exponentiell verläuft, die Zeitaktivitätskurve wird daher zunächst auf semilogarithmisches Papier übertragen und dann der abfallende Schenkel des zweiten Gipfels linear verlängert (Hegglin, 1962). Nach Rückübertragung in einen linearen Maßstab wird dann die Fläche unter der Zeitkonzentrationskurve planimetrisch ausgemessen.

Als nächstes muß die ausplanimetrierte Fläche A[$cm^2$] dem Ausdruck

$$\int_0^\infty c(t) \cdot dt$$

zugeordnet werden. Dazu ist aber als erstes für Dimensionsgleichheit zu sorgen, denn es ist offensichtlich, daß die Fläche unter der Indikator-Dilutions-Kurve, wird sie z.B. in $cm^2$ angegeben, nur dann als Ausdruck für das Integral der Zeitaktivitätskurve angesehen werden kann, wenn in der graphischen Darstellung der Indikator-Dilutions-Kurve sowohl die Konzentrations-Einheit als auch die Zeiteinheit einem cm entsprechen Ist dies nicht der Fall, sind zuerst die Achsen zu eichen.

Bei der Eichung der Konzentrationsachse, in der Regel also der y-Achse, wird davon ausgegangen, daß durch geeignete Wahl des Registrationsbereichs dafür gesorgt ist, daß in diesem vom Kristall erfaßten Teil des Thorax die extrakardial miterfaßten Blutmengen im Vergleich zu den intrakardialen vernachlässigt werden können. Weiterhin wird angenommen, daß die im Herz befindliche Blutmenge - wird sie über den gesamten Herzzyklus gemittelt - für die Dauer der Messung stets konstant bleibt. Unter dieser Voraussetzung kann die im Sondenblickfeld registrierte Indikatormenge als Maß für die mittlere Querschnittskonzentration betrachtet werden. Wie schon erwähnt, ist die mittlere Querschnittskonzentration definiert als Quotient aus der im Registrationsbereich vorhandenen absoluten Aktivitätsmenge dividiert durch das erfaßte Blutvolumen. Bei externer Messung ist es allerdings nicht möglich, die genaue im Sondenblickfeld befindliche Aktivitätsmenge zu bestimmen. Zahlreiche störende Einflüsse verhindern dies. So kommt es beispielsweise zur Absorption eines Teils der vom Indikator ausgestrahlten Quanten durch präkordial befindliches Muskel-, Knochen- und Fettgewebe. Da die Ausbildung dieser Gewebe bei unterschiedlichen Probanden unterschiedlich und nicht bekannt ist, ist dieser Störeinfluss durch Absorption kaum abzuschätzen. Aber nicht nur die absolute Indikatormenge, sondern auch das im Registrationsbereich befindliche Blutvolumen ist unbekannt. Somit ist eine direkte Bestimmung der Indikatorkonzentration nicht möglich.

Eine Lösung dieser Schwierigkeiten bietet die Verwertung des oben erwähnten Plateaus in der Zeitaktivitätskurve. Setzt man voraus, daß die im Registrationsbereich befindliche Blutmenge überwiegend intrakardial lokalisiert ist, und daß etwa 10 Minuten nach Indikatorapplikation der Indikator komplett im Gesamtblut vermischt ist, dann erlaubt eine Bestimmung der Indikatorkonzentration in einer aus einem beliebigen Kreislaufabschnitt entnommene Probe, die nach Voraussetzung mit der Indikatorkonzentration im Herzbereich identisch ist, eine direkte Zuordnung von Indikatorkonzentration und Plateauhöhe. Damit ist

es möglich, in der graphischen Darstellung der Indikator-Dilutions-Kurve die Konzentrationsachse zu eichen. Ist die Plateauhöhe a[cm] und die festgestellte Indikatorkonzentration im Blut b [IPM/ml], dann gilt

$$a[cm] \sim b[IPM/ml]$$

d.h.,

$$1\ cm \sim \frac{b\ [IPM/ml]}{a}.$$

Der Faktor $f_K$ der Konzentrationsskala errechnet sich also nach

$$f_K = \frac{b}{a}.$$

Der Eichfaktor für die x-Achse ist mit dem Kehrwert der Plottgeschwindigkeit identisch. Wenn also die Zeitaktivitätskurve mit der Geschwindigkeit d[cm/sec] geplottet wird, dann errechnet sich der Eichfaktor $f_t$ der Zeitskala nach

$$f_t = \frac{1}{d}.$$

Die Multiplikation der planimetrierten Fläche A[$cm^2$] mit den Faktoren $f_k$ und $f_t$ erlaubt somit die Zuordnung der Fläche A[$cm^2$] zu dem Integral der Zeitaktivitätskurve. Es gilt somit:

$$\int_0^\infty c(t) \cdot dt = A[cm^2] \cdot \frac{b}{a}\ [IPM/ml \cdot cm] \cdot \frac{1}{d}\ [sec/cm]$$

Zur Ermittlung des Herzzeitvolumens ist es weiterhin notwendig, die applizierte Indikatormenge q genau zu bestimmen. Um den Meßfehler gering zu halten, ist es notwendig, die Probe in möglichst verdünntem Zustand zu messen. Dazu wird üblicherweise aus der applizierten Indikatormenge ein Aliquot entnommen, verdünnt und dann mit der gleichen Geometrie gemessen wie die oben erwähnte Blutprobe.

Vorausgesetzt, die somit gemessene Aktivität sei i[IPM/ml], der Verdünnungsfaktor k und das applizierte Volumen m[ml], dann errechnet sich die applizierte Indikatormenge q nach:

$$q = i \cdot k \cdot m$$

und das Herzzeitvolumen nach:

$$HZV = \frac{q}{\int_0^\infty c(t) \cdot dt} = \frac{i \cdot k \cdot m}{A \cdot \frac{b}{a} \cdot \frac{1}{d}} = \frac{a \cdot d}{A} \cdot \frac{i \cdot k \cdot m}{b} \qquad (213).$$

Unter Berücksichtigung, daß

$$\frac{\text{applizierte Menge}}{\text{Blutkonzentration}} = \frac{q}{b} = \frac{i \cdot k \cdot m}{b} = BV \ [ml] \qquad (214)$$

dem Blutvolumen BV gleich ist, kann geschrieben werden:

$$HZV = \frac{a \cdot d}{A} \cdot BV \ [ml/sec] = \frac{a \cdot d}{A} \cdot BV \cdot 60 \ [ml/min]$$

Hierbei bedeuten

| | |
|---|---|
| a | Gleichgewichtswert des Plateaus in [cm] |
| d | Anzahl der sec /cm in graphischer Darstellung |
| A | Fläche unter Indikator-Dilutions-Kurve in [$cm^2$] |
| i | Impulse/Minute in $\frac{1}{3}$ ml verdünnten Standard des applizierten Indikators [$IPM/cm^3$] |
| k | Verdünnungsfaktor |
| m | Anzahl der applizierten ml der Grundlösung des Indikators [ml] |
| b | Impulse/Minute in 1 ml einer Blutprobe, die nach Erreichen des Gleichgewichts dem Probanden entnommen worden ist [$IPM/cm^3$] |

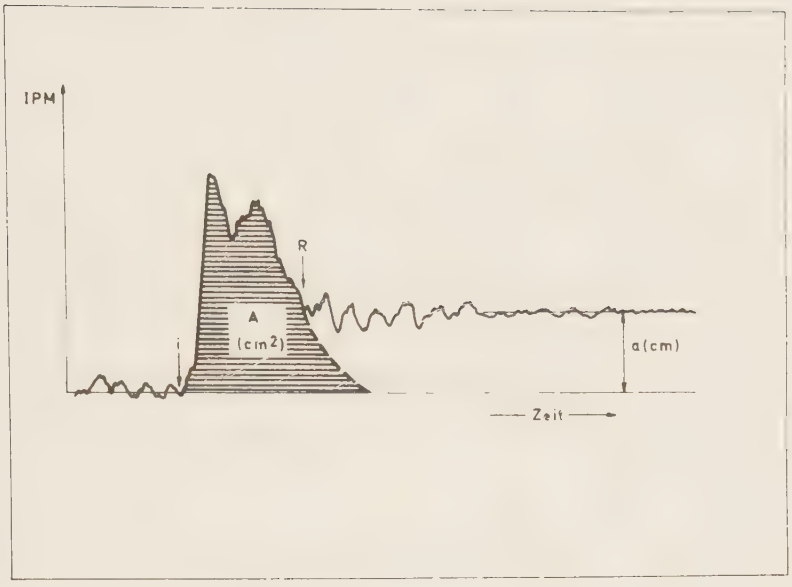



Abb. 58

## 18. ANHANG VIII

## NAEHERUNGS-VERFAHREN BEI DER FLUSSVOLUMENBESTIMMUNG

Die Beobachtung von Hamilton, daß die abfallende Flanke der Indikator-Dilutions-Kurve nach einer einfachen raschen Injektion durch eine Exponentiale in erster Näherung approximiert werden kann, ist am Herz-Lungen-Präparat gemacht worden. Auch wenn dieser Abfall exponentiell wäre, so wäre es immer noch sehr schwierig, aus der sehr kurzen Zeit nach dem Peak, wenn die Rezirkulation schon erscheint, die Steigung dieser Exponentialen zu bestimmen. Deshalb haben sich mehrere Verfasser Gedanken gemacht, ob es nicht möglich wäre, schon aus dem ansteigenden Anteil der Indikator-Dilutions-Kurve einen Parameter für ihre gesamte Fläche zu gewinnen. Es war Dow (1955, 1956), der gezeigt hat, daß folgende empirische Beziehung mit der Fläche unter der Zeit-Konzentrationskurve korreliert werden kann:

$$\frac{p \cdot c_p}{(3-0{,}9 \cdot p/a)} \qquad (215).$$

Hierbei ist p die Zeit, in der der Peak in der Indikator-Dilutions-Kurve erreicht wird und a die Erscheinungszeit. Keys et al. (1957) haben allerdings gefunden, daß die Anwendung der Beziehung von Dow für die Interpretation ihrer Daten zu einer systematischen Unterschätzung der Flußvolumina führte.

Stow (1954) und Hetzel et al. (1958) haben dann versucht, die Fläche unter der Indikator-Dilutions-Kurve zur Fläche des sog. Vorwärts-Triangels in Beziehung zu setzen. Der Vorwärts-Triangel wird wie folgt definiert (siehe Abb. 59):

$$c(t) = \begin{cases} 0 & t \leq a \\ \dfrac{c_p \cdot (t-a)}{p-a} & a < t \leq p \end{cases} \qquad (216).$$

Hetzel (1958) konnte in einer ganzen Reihe von Experimenten nachweisen, daß das Verhältnis der Fläche des Vorwärts-Triangels zur gesamten Fläche der Indikator-Dilutions-Kurve erstaunlich konstant ist und 0,35 beträgt.

Unter der Voraussetzung, daß der Vorwärts-Triangel die ansteigende Flanke und eine Exponentiale die abfallende Flanke der Indikator-Dilutions-Kurve mit ausreichender Genauigkeit approximieren, d.h., wenn

$$c(t) = \begin{cases} 0 & t \leq a \\ \dfrac{c_p \cdot (t-a)}{(p-a)} & a < t \leq p \\ c_p \cdot e^{-k(t-p)} & p < t \end{cases} \qquad (217)$$

gilt, ist die Fläche unter der Indikator-Dilutions-Kurve durch folgende Beziehung gegeben:

$$c_p \cdot \left(\frac{p-a}{2} + \frac{1}{k}\right) \qquad (218).$$

Dies bedeutet, daß für die Relation zwischen der Fläche des Vorwärts-Triangels und der der gesamten Kurve gilt:

$$\frac{k \cdot (p-a)}{2 + k \cdot (p-a)} \qquad (219).$$

Berücksichtigt man, daß entsprechend den Angaben von HETZEL diese Größe eine Konstante ist, die mit dem Wert 1/3 angegeben werden kann, läßt sich aus Beziehung (219) schlußfolgern, daß

$$k = \frac{1}{p-a} \qquad (220)$$

ist.

Dies bedeutet, daß k durch Gipfel- und Erscheinungszeiten, aber nicht, wie sehr oft angenommen wird, durch die mittlere Transitzeit determiniert ist.

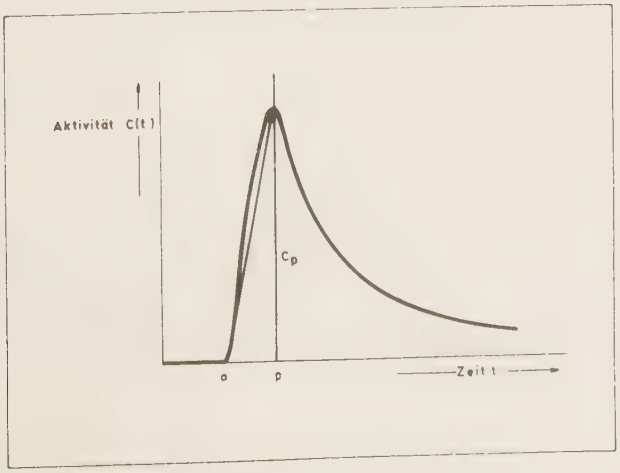



Abb. 59

## 19. LITERATUR


1. AMERICAN HEART ASS.: Guides to the evaluation of permanent impairment. Journal Amer. Med. Ass. 172, 1049 (1960)

2. ALLEN, G.M., and TAYLOR, E.A.: The salt velocity method of water measurement. Mech. Engineer 46, 13 (1924)

3. BUCHER, K. und EMMENEGGER, H.: Besonderheiten der Lungendurchblutung. Arch. Kreisl.forschg. 18, 94 (1951-52)

4. CHOW, J.C.F., SODA, K.: Laminar Flow in Tubes with Constriction Physics of Fluids 15, 10, 1700 (1972)

5. COULTER, N. and PAPPENHEIMER, A.: Development of turbulence in Flowing Blood, Amer. J. of Physiol. 159, 401 (1949)

6. DONATO, L., HOLMES, R.A., WAGNER, H.N.: The circulation. IN: Principles of nuclear medicine. Ed.: H.N. WAGNER, W.B. SAUNDERS Comp., PHILADELPHIA-London-Toronto (1969)

7. DOW, P., HANH, P.F., HAMILTON, W.F.: The simultaneous transport of T-1824 and radioactive red cells through the heart and lungs. Am. J. Physiol. 147, 493 (1946)

8. DOW, P., Dimensional Relationship in dye Dilution Curves from Humans and Dogs, with an Empirical Formula for Certain Troublesome Curves. J. Appl. Physiol. 7, 399 (1955)

9. DOW, P.: Estimations of Cardiac Output and Central Blood Volume by Dye Dilution. Physiol. Rev. 36, 77 (1956)

10. DOW, P.: Effects of a sampling system on dye curves. Physiologist 1, 17 (1958)

11. DUBBEL: "Taschenbuch für den Maschinenbau" 13. Auflage Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1970 S. 309. Band 1.

12. FEINENDEGEN, L.E., BECKER, V., VYSKA, K., SCHICHA, H., SEIPEL, L.: Minimal cardiac transit times - diagnostic radiocardiography in heart disease. J. Nucl. Biol. Med. 16, 211 (1972)

13. FEINENDEGEN, L.E., GLEICHMANN, U., SCHICHA, H., BECKER, V., VYSKA, K., SIGWART, U., SIEBERS, G., FREUNDLIEB, Ch., SEIPEL, L.: Isotopenangiographische Bestimmung ventrikulärer Ejektionsfraktionen bei kardialen und extrakardialen Erkrankungen. Atomkernenergie 25, 173 (1975)

14. FEINENDEGEN, L.E., GLEICHMANN, U., SCHICHA, H., SIGWART, U., BECKER, V., VYSKA, K., SIEBERS, G.: Vergleich der klinischen Aussagefähigkeit der radiokardiographisch bestimmten minimalen kardialen Transitzeiten und der aus diesen berechneten Ejektionsfraktionen. In: Quality Factors in Nuclear Medicine. Proceedings der 13. Internationalen Jahrestagung der Gesellschaft für Nuclearmedizin, Fadl.s Forlag Kobenhavn-Arhus-Odense, 10.-13. September 1975

15. FEINENDEGEN, L.E., BECKER, V., FREUNDLIEB, Chr., SCHICHA, H., VYSKA K.: Minimale kardiale Transitzeiten in der klinischen Diagnostik. 12. Intern. Jahrestag. Ges. Nukl. Med., München Nuklearmedizin - Fortschritte der Nuklearmedizin in klinischer und technologischer Sicht, Ed. H.W. Pabst, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1975

16. FORSBERG, S.A.: Pulmonary blood volume in man. A Study using the double indicator technique in patients with cardiovascular disease. Acta med. scand. 175, Suppl. 410 (1964) 1.

17. FUCKS, W., KNIPPING, H.W., Eine Gamma-Retina zur Bestimmung der raumzeitlichen Verteilung radioaktiver Substanzen. Naturwiss. 42, 493 (1955)

18. GAUER, H.D.: Kreislauf des Blutes. IN: Physiologie des Menschen, Band 3, Herz und Kreislauf, Ed.: GAUER, H.D., URBAN und SCHWARZENBERG, 1972

19. GAUER, O.H. HENRY, J.P.: Circulatory basis of fluid volume control. Physiol. Rev. 43, 423 (1963)

20. GONZALEZ-FERNANDEZ, J.J.: Theory of the Measurement of the Dispersion of an indicator in indicator-Dilutions Studies. Circulation Res., Vol. X, 409 (1962)

21. GROOM, A.C., MORRIS, W.B., ROWLANDS, S.: The difference in circulation times of plasma and corpuscals in the cat. J. Physiol. 136, 218 (1957)

22. GUYTON, A.C., JONES, C.E., COLEMAN, T.G.: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. W.B. Saunders Company Philadelphia - London - Toronto. 2. Ed. 1973.

23. HAMILTON, W.F., MOORE, J.W., KINSMAN, J.M. and SPURLING, R.G.: Simultaneous determination of the greater and lesser circulation time, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood activity circulating in the heart and lungs. Am. J. Physiol. 85, 377 (1928)

24. HAMILTON, W.F., MOORE, J.W., KINSMAN, J.W. and SPURLING, R.G.: Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related to the cardiac output. Am. J. Physiol. 84, 338 (1928)

25. HAMILTON, W.F., MOORE, J.W., KINSMAN, J.W., and SPURLING, R.G.: Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method and of changes in hemodynamics and physiological and pathological conditions. Am. J. Physiol. 99, 534 (1932)

26. HAMILTON, W.F., REMINGTON, J.W.: Comparison of the time concentration curves in arterial blood of diffusible and non-diffusible substances when injected at a constant rate and when injected instantaneously. Am. J. Physiol. 148, 35 (1947)

27. HEGGLIN, R., RUTISHAUSER, N., KAUFMANN, G., LÜTHY, E., SCHEU, H.: Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode, Stuttgart, 1962

28. HETZEL, P.S., SWAN, H.J.C., RAMIREZ DE ARELLANO, A.A., WOOD, E.H.: Estimation of cardiac output from the first part of arterial dye-dilution curves. J. Appl. Physiol. 13, 92 (1958)

29. HILGER, H.H., BEHRENBECK, D., SCHAEDE, A.: Ohroxymetrische und Farbfotometrische Untersuchungsergebnisse bei den Klappenfehlern des Herzens. Arch. Kreislaufforsch. 36, 77 (1971)

30. HOLZMANN, M.: Klinische Elektrokardiographie, G. Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 93 (1965)

31. IRISAWA, H., WILSON, M.F., and RUSHMER, R.F.: Left ventricle as a mixing chamber. Circulat. Res. 8, 183 (1960)

32. JUCHEMS, R.: Die oxymetrisch bestimmte Lungen-Ohr-Zeit an fünfzig Herzgesunden; ihre Abhängigkeit von der Herzfrequenz und dem Alter. Z. Kreislaufforsch. 52, 823 (1963)

33. KEYS, J.R., HETZEL, P.S., WOOD, E.H.: Revised equations for calculations of blood flow and central blood volume from indicator dilution curves. J. Appl. Physiol. 11, 385 (1957)

34. KNAPP, W.: Radiokardiographische Messung minimaler zentraler Transitzeiten mit In-113m-DTPA und einem 8-Kristall-Radiokardiographen. Dissertation Düsseldorf 1973

35. LEWIS, M.J., GNOJ, J., FISHER, V.J., CHRISTIANSON, L.C.: Determinants of pulmonary blood volume. J. clin. Invest. 49, 170 (1970)

36. LOCHNER, W.: Untersuchungen über die unvollständige Mischung des Blutes im rechten Herzen mit Hilfe von Temperaturmessungen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 256, 296 (1953)

37. MASERI, A., ENSON, Y.: Mixing in the Right Ventricle and Pulmonary Artery in Man, evaluation of Ventricular Volume Measurements from Indicator Washout Curves. J. clin. Invest. 47, 848 (1968)

38. MEIER, P., ZIERLER, K.L.: On the theory of the Indicator dilution method for measurement of blood flow and volume. J. Appl. Physiol. 6,731 (1954)

39. MÜLLER, A.: Experimentelles zurHydromechanik und Hämodynamik. Z. ges. Exptl. Med. 39, 210 (1924)

40. MÜLLER, O., SCHILLINGFORD, J.: The Blood Flow in the Right Atrium and Superior vena Cava in Tricuspid Incompetence, Atrium J., 17, 163 (1955)

41. NATANSON, I.P.: Theorie der Funktionen einer reellen Veränderlichen. Verlag Harri Deutsch, Zürich, Frankfurt/Main, Thun.S. 397 (1975)

42. PARISH, D., HAYDEN, D.T., GARRET, W., HUFF, R.L.: Analog computer analysis of flow characteristics and volume of the pulmonary vascular bed. Circulation Res., 7, 746 (1959)

43. POISEUILLE, J.L.M.: Extraits du Tome IV des Savants Etrangers, Paris, Académie des Sciences (1844)

44. RALSTON, H.J., TAYLOR, A.N.: Stream line flow in the arteries of the dog and cat. Amer. J. Physiol. 144, 706 (1945)

45. RALSTON, H.J., TAYLOR, A.N., ELLIOTT, E.W.: Further studies on stream line blood flow in the arteries of the cat. Amer. J. Physiol. 150, 52 (1947)

46. REIN, H., SCHNEIDER, M.: Einführung in die Physiologie des Menschen, Springer-Verlag 1971

47. REYNOLDS, O.: An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water shall be direct of sinous and of the low of resistance in parallel channels. Trans. Royal Soc. London 174, 935 (1883)

48. ROSSI, H.H., POWERS, S.H., DWORK, B.: Measurements of flow in straight tubes by means of the dilution technique. Am. J. Physiol. 173, 103 (1953)

49. RUSHMER, R.F.: Cardiac Diagnosis. A Physiologic Approach. Saunders, Philadelphia-London 1955.

50. SCHICHA, H.: Technische Probleme bei der Messung von radiokardiographischen Daten. Symp. Europ. Ges. Kardiol. Düsseldorf 1974

51. SCHICHA, H.: Isotopenmessung minimaler kardialer Transitzeiten in der klinischen Herzfunktionsdiagnostik. Habilitation 1974a

52. SCHICHA, H., VYSKA, K., BECKER, V., FEINENDEGEN, L.E.: Radiocardiography of minimal transit times, IAEA-SM-185, S. 193, Vol. II. International Atomic Energy Agency, Wien 1975

53. SCHLÜSENER, H., GERLACH, H., VYSKA, K.: Ein Differenzverfahren zur Behandlung der Navier-Stokes-Gleichungen im inkompressiblen, zylindersymmetrischen Fall. JÜL-1267 Januar 1976

54. SIGWART, U., SCHICHA, H., BECKER, V., VYSKA, K., SCHMIDT, H., MERTENS, H.M., GLEICHMANN, U., FEINENDEGEN, L.E.: Ventrikuläre Ejektionsfraktion - Isotopenangiographische Untersuchungen und Vergleichsmessungen mit der Cineangiographie. Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 81: 227 (1975)

55. SCHMUTZLER, H.: Die Kreislaufdynamik der Mitralstenose unter konstanter Arbeit. Basel (1969)

56. SCHUMACHER, G.: The Calculation of Collimators for Scintillation Counters Especially Multi-Aperture Collimators. Atomkernenergie (ATKE) 14, 203 (1969)

57. SHEPPARD, C.W.: Synthesis of dye dilution curves. Am. J. Physiol. 171, 767 (1952)

58. SHEPPARD, C.W.: Mathematical considerations of Indicator dilution techniques. Minnesota Med. 37, 93 (1954)

59. SHEPPARD, C.W.: Catheter artifacts in indicator-dilution experiments. Fed. Proc. 16, 118 (1957)

60. SHEPPARD, C.W., JONES, M.P., COUCH, B.L.: Effect of catheter sampling on the shape of indicator dilution curves: Mean concentration versus mean flux of outflowing dye. Circulation Res. 7, 895 (1959)

61. SHEPPARD, C.W.: Basic Principles of the Tracer Method-Introduction to Mathematical Tracer Kinetics John Wiley & Sons, Inc. New York, London (1961)

62. STEHBENS, E.W.: Turbulence of Blood Flow in the Vascular System of Man; flow Properties of Blood. Pergamon Press, 137 (1960)

63. STEPHENSON, J.L.: Theory of the measurement of blood flow by the dilution of an Indicator. Bull. Math. Biophys. 10, 117 (1948)

64. STEWART, G.N.: Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. Paris I.III. J. Physiol. 15, 1 (1894)

65. STEWART, G.N.: Researches on the circulation time and on the influences which effect it. IV. The output of the heart. J. Physiol. 22, 159 (1898)

66. STEWART, G.N.: The output of the heart in dogs. Am. J. Physiol. 57, 27 (1921)

67. STEWART, G.N.: The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. Am. J. Physiol. 58, 20 (1921)

68. STOW, R.W.: Systematic errors in flow determinations by the Fick method. Minnesota Med. 37, 30 (1954)

69. STOW, R.W., HETZLE, P.S.: Am empirical formula for indicator dilution curves as obtained in human beings. J. Appl. Physiol. 7, 161 (1954)

70. Tao, L.N., GUPTA, D.S.: Confined Laminar Jet mixing in a Circular Channel with Arbitrary Entrance Velocity Distribution. Mechanica 15, 1-19 (1972), Springer-Verlag 1972

71. TAYLOR, G.I.: Diffusion and mass transport in tubes. Proc. Phys. Soc. (Section B) 67, 857 (1954)

72. VELICK, S.E., GORIN, H.G.: The electrical conductance of Suspensions of elipsoids and its relation to the study of avian erythrocytes. J. Gen. Physiol. 23, 753 (1940)

73. VYSKA, K., SCHICHA, H., BECKER, V., KASPEREK, K., FEINENDEGEN, L.E.: Radiokardiographische Messung zentraler Transitzeiten mit Co-60m und In-113m. 7. Jahrestg. Ges. Nukl. Med., Zürich 1969. IN: Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin. Eds.: W. HORST, H.W. PABST, F.K. Schattauer, Stuttgart-New York 1971

74. VYSKA, K., SCHICHA, H., BECKER, V., FEINENDEGEN, L.E.: Minimale kardiale Transitzeiten (MTTs) in der Herzdiagnostik. Messungen mit der Gamma-Retina und Indium-113m. I. MTTs bei gesunden Personen. Z. Kreislaufforsch. 60, 192 (1971)

75. VYSKA, K., SCHICHA, H., BECKER, V., SEIPEL, L., FEINENDEGEN, L.E.: Minimale kardiale Transitzeiten (MTTs) in der Herzdiagnostik. MTTs bei Myokardschädigung und nach Digitalisierung. Z. Kreislaufforsch. 61, 820 (1972)

76. VYSKA, K.: Theoretische Grundlagen der Radiokardiographie. Symp. Europ. Ges. Kardiol., Düsseldorf 1974

77. VYSKA, K.: Theoretische Grundlagen zur Interpretation von Indikator-Dilutions-Kurven IN: Zindler, M., Purschke: Intensiv-Notfallmedizin-Anästhesiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1976) (im Druck)

78. WESTPHAL, W.H.: Physik - Ein Lehrbuch. 20., 21. Auflage Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

79. WHITEMORE, R.L.: A theoretical treatment of the Differential Flow velocities of Plasma and Corpuscles in Living Bodies IN: Flow Properties of Blood, Pergamon Press, 63 (1960)

80. WÜLSER, U.: Über Kreislaufmessungen bei Normalen mit der Farbstoffmethode. Z. Kreislaufforschung 51, 1076 (1962)

81. ZIERLER, L.K.: Theoretical Basis of Indicator Dilution Methods for Measurement of Flow and Volume. Circulation Res. 10, 393 (1962)

82. ZIERLER, L.K. Circula tion Times and the Theory of Indicator Dilution Methods for Determining Blood Flow and Volume. IN: Handbook of Physiology, Section 2, Circulation, Volume 1, Ed.: HAMILTON,W.F., Washington, D.C., (1962)